

明 細 書

超音波撮像装置

技術分野

[0001] 本発明は、超音波を生体に対して送受信することにより、生体内部を撮像する超音波技術に係り、特に、マイクロバブル系造影剤を利用して撮像する超音波撮像技術に関する。

背景技術

[0002] 生体に対してパルス状超音波を送受信し、生体内部を撮像する超音波撮像装置は、医療診断に広く用いられている。

[0003] 画像診断モダリティの中でもX線やMRIの分野では、血管系の撮像等に造影剤が以前から用いられてきた。その目的は、造影剤を血中に投与して、血管系の構造や分布のコントラストを高めた像を得て、悪性腫瘍や梗塞のような血管系に反映される疾患を高い確度で診断することにある。

[0004] これに対し、超音波診断では、これまで造影剤が広く用いられることはなかったが、ここ数年、ミクロン・オーダーのサイズをもつ微小気泡（マイクロバブル）を何らかの方法で安定化した製剤による造影剤が出現したことにより、広く用いられはじめている。この原理は、径1ミクロン程度の微小気泡が、超音波診断に用いられる数MHzの超音波に共振して大振幅で振動し、その結果として、この周波数域の超音波をよく散乱し、造影能が生ずることを利用するものである。

[0005] マイクロバブル系超音波造影剤の特徴は、その強い非線形性にある。これは、マイクロバブルには、負圧を受けた時の体積増加が、同振幅の正圧を受けた時の体積減少よりはるかに大きくなる性質があることによる。このため、マイクロバブルにより散乱されたエコー信号には、送信信号の2倍の周波数をもつ第2高調波成分が多く含まれる。V.L.Newhouseらは、この第2高調波成分をもとに軟部組織に対して強調された血流ドップラ信号を得る方式を、1992年に初めて報告した（例えば、非特許文献1を参照）。

[0006] また、P.N.Burnsらは、正負を反転させた送信音圧パルス波形を用いて2回の送受

信を行ない、得られた2つのエコー信号を加算するパルス反転(Pulse Inversion)法を提案している(例えば、特許文献1)。この加算により、動きの無視できる軟部組織からのエコー信号の基本波成分は 180° 位相回転された信号が加算されるため打ち消されてしまうが、第2高調波成分は、 360° 位相回転されたものが加算されるため、加算により2倍に成長する。必要な送信回数が2倍に増えるものの、原理的に帯域通過フィルタなしに軟部組織からの基本波成分を除くことができるので、距離分解能に優れた第2高調波エコー信号を得ることができる。また、血流中のマイクロバブル系造影剤のように、2回の送受信の間に生ずる変化が無視できない散乱体については、それからの基本波エコー信号も完全には打ち消されないが、これは、軟部組織に対して造影剤を強調したエコー像を得る今の目的に、むしろ合致している。

[0007] また、W.Wilkeningは、送信音圧パルス波形の位相を $360^\circ / N$ ずつ回転してN回の送受信を行なう方法を提案している(例えば、非特許文献2を参照)。例えば、 $N=3$ の場合は、 0° 、 120° 、 240° の3回の送受信を行って得られたエコー信号を加算する方法である。この方法を用いると、 $(N-1)$ 次高調波成分まで除去出来るとしている。また、単純に加算するのではなく、加算時にフィルタを通すことで、スペクトル特性の異なる信号を峻別可能であるとしている。生体組織からの反射エコーと造影剤からの信号を峻別するには、以下のプロセスを経る。まず、予め造影剤エコーが支配的な空間的な領域と、組織反射エコーが支配的な空間的領域が分かれたファントムに対して超音波撮像を行ない、信号を取得する。次に、組織反射エコーと造影剤信号の差が最大となるように、前述の加算時のフィルタ係数を最小自乗法によって決定する。以下このフィルタを生体から信号に対しても適応することで、造影剤成分と生体反射エコー成分の峻別が可能になるとしている。

[0008] 梅村は、 0° 、 120° 、 240° の3回の送受信を行って得られたエコー信号を加算し、造影剤信号と生体非線形信号を弁別する方法を報告している(非特許文献3を参照)。但し、非特許文献2に記載の3つのパルスを受信後にフィルタを使うか否かに関しては記載がない。

[0009] 超音波送信波形に第2高調波成分を意図的に重畳することにより、生体中又は液体中におけるマイクロバブルの振動・成長・圧壊を強調したり、その反対に抑圧したり

することができることが知られている(非特許文献4を参照)。

[0010] 非特許文献1:1992 IEEE Ultrasonics Symposium Proceedings, pp.1175-1177

非特許文献2:2001 IEEE Ultrasonics Symposium Proceedings, pp.1733-1737

非特許文献3:2003 IEEE Ultrasonics Symposium Proceedings, pp.429-432

非特許文献4:1996 IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control, vol.43, no.6, pp.1054-1062

特許文献1:米国特許第6, 095, 980号

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0011] 上述したように、従来技術(非特許文献1)では、第2高調波成分をもとに軟部組織に対して強調された血流ドップラ信号を得る方式を提案しているが、この第2高調波成分をエコー信号から抽出するのに、帯域通過フィルタのみを用いたのでは、出力信号として得られる第2高調波エコー信号のパルスが長くなってしまいう課題を残している。

[0012] これは、エコー信号に含まれる基本波成分の振幅が第2高調波成分よりも少なくとも1桁以上大きいので、鋭い帯域遮断特性又は狭い帯域通過特性をもつフィルタを用いねばならないためである。この課題は、血流を2次元画像表示しようとする時、その距離方向の分解能を劣化させてしまうので、特に重大であった。

[0013] 従来技術(特許文献1)では、この課題を解決することを目的に、正負を反転させた送信音圧パルス波形を用いて2回の送受信を行ない、得られた2つのエコー信号を加算するパルス反転法を提案している。

[0014] 生体軟部組織等多くの物質中の音速は、高い圧力の下では、低い圧力の下よりも大きい。この非線形性に起因し、超音波パルスが軟部組織中を伝播する時、音圧の高い部分が低い部分よりも早く伝播し、結果として、もともと正弦波状であった音圧波形が、伝播するうちに、急に立ち上がりなだらかに下るN波状に変化すること、即ち、第2高調波等の高調波成分を持つようになることが知られている。

[0015] これが、軟部組織中で散乱されると、マイクロバブル系造影剤が存在しなくても、高調波成分を有するエコー信号が軟部組織から戻ってくることになる。この高調波成分

をもとにエコー像を形成する方法は、Tissue Harmonic Imaging法と呼ばれ、基本波成分によるエコー像よりも音響S/N比が高いことが好まれて、最近では、一般に用いられるようになった。しかし、このことは、パルス反転法を用いても、マイクロバブル系造影剤により散乱されて生ずる高調波成分と送信パルスの伝播により生ずる高調波成分とが混合したエコー信号が得られることになり、本来目的としていた造影剤を軟部組織と峻別するイメージングが困難であることを意味する。

[0016] マイクロバブル系造影剤による非線形散乱は、軟部組織中の非線形伝播と比較すると、一般に低い音圧でも観測される傾向にある。そこで、送信音圧を低く抑えたパルス反転法により、Tissue Harmonic成分の生成を抑えて、主にマイクロバブル系造影剤からの非線形成分によりエコー像を形成することが広く行われているが、信号振幅が充分でないため、造影診断に期待される確定診断を行なうに足るS/N比の高いエコー像が得にくいのが現状である。

[0017] この課題をある程度解決する方法として、従来技術(非特許文献2)では、上述したように、 $360^\circ / N$ ずつ位相回転したパルス波形でN回の送受信を行なう方法を提案している。しかし、この方法は、ファントムで最適化されたフィルタであるから、被検体毎に異なる信号に対して必ずしも適切でない。また、反射又は散乱源の深さによっても信号のスペクトルは変化すること、及び、非線形現象は音圧にも依存してスペクトルが変化することから、前述の最小自乗フィルタを全ての深さ、フォーカス条件に対応して最適化するのは困難である。

[0018] 本発明は、このような現状に鑑み、マイクロバブル系造影剤により散乱されて生ずるエコー成分を、送信パルスが非線形伝播することにより生ずるTissue Harmonic成分と明確に峻別して映像化することにより、造影エコー像を基に確定診断を行うに足るS/N比の高い造影エコー像を実現する超音波撮像技術を提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

[0019] この課題を根本的に解決する手段として、本発明では、送信音圧パルス波形の包絡線信号を共通とし、その搬送波の位相を 120° ずつ回転させて、3回の送受信を行ない、得られる3つのエコー信号を加算する方法を提案する。この加算により、変

化の無視できる線形散乱体により散乱されたエコー信号の基本波成分と第2高調波成分とが、同時に打ち消される。これは、このような散乱体による3つのエコー信号の位相に着目する時、基本波成分の位相が 120° ずつ回転するのは当然として、第2高調波成分の位相も基本波成分とは逆方向に 120° ずつ回転するためである。

[0020] この原理は、レシプロ4ストローク直列エンジンの振動問題を考えると理解しやすい。クランクシャフトが一定の角速度で回転している時、レシプロエンジンを構成する各ピストンが振動する線速度は、この角速度の基本波成分だけでなく、無視できない振幅の高調波成分を含む。4ストローク直列4気筒エンジンは、通常、対称配置された2つの同位相ピストンからなる2つの組が 180° のクランク角をなすように構成される。

[0021] 図1は、パルス反転法の原理と直列4気筒4ストロークエンジンの振動の原理とを説明する図である。

[0022] 図1(a)は、基本波の位相関係を示し、この構成により、それぞれの組のピストンが発生する基本波成分は打ち消されるが、図1(b)は、第2高調波の位相関係を示し、第2高調波成分は2倍に成長することになり、結果として、クランクシャフト回転数の2倍の周波数をもつ振動が問題となる。図1中、実線は、第1のピストンの組による振動の位相を、点線は、第2のピストンの組による振動の位相を示す。クランクシャフトの2倍の角速度で回転するバランサーを装備する4気筒エンジンがあるのは、この振動を打ち消するためである。

[0023] 一方、4ストローク直列6気筒エンジンは、通常、対称配置された2つの同位相ピストンからなる3つの組が 120° のクランク角をなすように構成される。

[0024] 図2は、本発明の3パルス法の原理と直列6気筒4ストロークエンジンの振動の原理とを説明する図である。

[0025] 図2(a)は、基本波の位相関係を示し、この構成により、それぞれの組のピストンが発生する基本波成分が、クランク角で数えて 120° をなすよう発生して互いに打ち消しあう。図2(b)は、第2高調波の位相関係を示し、第2高調波成分も、図2に示すように、クランク角で数えて $120^\circ \times 2 = 240^\circ$ 、即ち、逆から数えて 120° をなす位相をもって発生するため、互いに打ち消される。これが、直列6気筒エンジンが振動の少ない所以である。図2中、一点鎖線は、第3のピストンの組による振動の位相を示

す。この第2高調波振動が原理的に強調される直列4気筒エンジンの構成が、パルス反転法に相当し、基本波だけでなく第2高調波の振動も原理的に打ち消される直列6気筒エンジンの構成が、本発明の方法に相当する。

- [0026] 一方、マイクロバブル系造影剤により散乱されて生ずるエコー信号の位相は、その強い非線形共振特性のために包絡線振幅の影響を受け、送波信号搬送波の位相に対して、一定の関係にない。このため、送信パルス搬送波の位相を 120° ずつ回転させて3回の送受信を行って得られる3つのエコー信号を加算しても、造影用マイクロバブルにより散乱されて生じたエコー信号の場合には、打ち消されない成分が残る。従って、この残ったエコー信号成分は、マイクロバブル系造影剤の存在のみを反映するので、これを用いて、造影剤を軟部組織と明確に峻別した超音波イメージングが可能となる。
- [0027] 非特許文献2の公知例では、加算時にフィルタ処理が必要としているが、本発明では、それが不要になる理由は、上述の送波信号搬送波と造影剤エコーの位相関係が一定の関係が崩れるような音圧の高い領域を用いることに加え、設計通りの送波波形を送信可能なハードウェア構成を備えたことにある。具体的にはD/Aコンバータに与える送波波形のサンプリング間隔を中心周波数の3の倍数とする。このことにより、包絡線共通で 120° ずつ位相を変えた3つの超音波探触子から出る送波信号の加算値を0にすることが可能となる。
- [0028] 本発明の超音波撮像装置は、造影用マイクロバブルが導入された生体に対して超音波パルスの送受波を行ない、生体内部の画像を形成する超音波撮像装置であって、Nを3以上の整数とする時、同一の送受波フォーカス条件の下で波形の異なる送信パルス波を用いてN回の送受波を行なうことにより、生体の軟部組織からの超音波エコー信号の基本波から第(N-1)次高調波までの成分に対する送受波感度を抑圧し、造影用マイクロバブルからの超音波エコー信号に対する送受波感度を得るように構成される。超音波撮像装置は、送信パルス波を生体内に送波するための送信用アンプを備え、送信アンプに与える信号の入力周期が送波パルスの周波数成分のうちの最大の周波数に対してNの整数倍である。また、送信用アンプに信号を与える手段としてD/Aコンバータを備えており、D/Aコンバータの信号出力周期が送波パ

パルス周波数成分のうちの最大の周波数に対してNの整数倍である。さらに、送信パルス波は、基本波とこの基本波に対する第二高調波を加算した波形である。

[0029] 本発明の超音波撮像装置は、造影用マイクロバブルが導入された生体に対して超音波パルスの送受波を行ない、生体内部の画像を形成する超音波撮像装置であって、同一の送受波フォーカス条件の下で波形の異なる送信パルス波を用いて3回の送受波を行なうことにより、生体の軟部組織からの超音波エコー信号の基本波から第2次高調波までの成分に対する送受波感度を抑圧し、造影用マイクロバブルからの超音波エコー信号に対して選択的に送受波感度を得る撮像シーケンスと、前述と同一の送受波フォーカス条件の下で波形の異なる送信パルス波を用いて2回の送受波を行なうことにより、生体の軟部組織からの超音波エコー信号の基本波成分に対する送受波感度を抑圧し、2次以上の非線形信号に対して送受波感度を得る撮像シーケンスの二つのシーケンスを備え、二つのシーケンスを適宜切り替えて撮像を可能としている。3回の送受波を行なうシーケンスと2回の送受波を行なうシーケンスで、送波振幅を異なるように構成する。また、3回の送受波を行なうシーケンスでの送信振幅を、2回の送受波を行なうシーケンスでの送波振幅より大きくする。

[0030] 本発明の超音波撮像装置では、生体に対して超音波パルスの送受波を行ない、生体内部の造影用マイクロバブルによる造影画像を形成するが、同一の送受波フォーカス条件下で、包絡線信号を共通とする送信パルス波を用いその搬送波の位相を(a) $= 0^\circ$ 、(b) $= 120^\circ$ 、(c) $= -120^\circ$ 、(d) $= 180^\circ$ の4回の送受波を行ない、(a)、(b)、(c)の3個の時系列受信エコー信号を加算し造影画像を形成し、(a)、(d)の2個の時系列受信エコー信号を加算し生体伝播非線形画像を形成し、得られた2種類の画像を重畳して表示する。この結果、マイクロバブル系造影剤により散乱されて生ずるエコー成分を、送信パルスの非線形伝播により生ずるTissue Harmonic成分と明確に峻別して映像化でき、S/N比の高い造影エコー像を取得ができる。

発明の効果

[0031] 本発明によれば、エコー信号の中から、軟部組織中の非線形伝播等に由来する信号成分を含まず、造影用マイクロバブルにのみ由来する信号を抽出し、これを造影用マイクロバブルの空間分布を表す信号として、軟部組織の位置と形態を表す背景

上に、識別可能な色調で重畳して、2次元又は3次元画像によりわかりやすく表示できる。これにより、造影エコー像を基に確定診断を行なうに足るS/N比の高い診断用画像を提供することが可能となる。このように、本発明を実施した装置の医用診断上の有用性はきわめて大きく、従って、医用診断を支える工業における本発明の意義も、また大きい。

発明を実施するための最良の形態

[0032] 以下、本発明の実施例について図を参照して説明する。なお、図4、図5、図6、図7、図8、図9、図10、図11、図12、図13、図15、図16において、縦軸は音圧に比例する信号振幅(相対値で示す)を示し、横軸は時間(μ s)を示す。

[0033] 図3は、本発明を実施すべく構成された超音波診断装置のブロック図の典型例である。

[0034] 超音波探触子1を構成する各素子は、切り替えスイッチ群2を介して、送波ビームフォーマ3と受波ビームフォーマ10に接続されている。送波ビームフォーマ3では、送受信シーケンス制御部6による制御に従って、送信波形メモリ5から送信波形選択部4により選択されて読み出された波形を用い、各素子を通じて送信された時に指向性を持つ超音波パルスとなるような信号が生成される。この信号が、超音波探触子1の各素子により超音波パルスに変換されて生体に送信される。生体中で反射あるいは散乱されて超音波探触子1に戻ってきた超音波エコー信号は、各素子に受信されて、電気信号に変換される。

[0035] 受波ビームフォーマ10では、送受信シーケンス制御部6による制御に従って、指向性を持つ受信感度を生成すべく、各受波信号に遅延時間を与えて互いに加算する。遅延加算により得られた時系列信号は、やはり送受信シーケンス制御部6による制御に従って、受波メモリ選択部11により選択された受信波形メモリ12中の1つのバンクへ一旦書き込まれ、互いに加算すべき時系列信号がそろったのちに読み出されて、加算器13により互いに加算される。加算器13の出力信号は、雑音成分を除去する帯域通過フィルタA14を通過したのち包絡線信号検出器A16において包絡線信号に変換され、スキャンコンバータ18に入力される。

[0036] 一方、受信波形メモリ12に書き込まれた時系列信号の一部は、読み出されたまま、

互いに加算されることなく、雑音成分を除去する帯域通過フィルタB15を通過し、包絡線信号検出器B17にて包絡線信号に変換され、スキャンコンバータ18に入力される。スキャンコンバータ18では、入力された複数の信号を適宜重畳して表示部19にて2次元ないし3次元表示すべく、信号の生成・制御を行なう。

[0037] 図15、図16は、本発明の3パルス法において、送波パルスの包絡線と各パルスの搬送波の関係を説明する図である。図16(a)、図16(b)、図16(c)は、それぞれ、図15(b)、図15(c)、図15(d)に包絡線信号(点線で示す)を重畳した図である。

[0038] 図4は、本発明の3パルス法により得られる、非線形伝播特性をもつ生体軟部組織中の点反射体によるエコー信号の例を示す図である。

[0039] 送信波形メモリ5に、図15(a)に示すように、共通の包絡線信号(Envelope)をもち、図15(b)、図15(c)、図15(d)にそれぞれ示す、搬送波の位相が略 120° ずつ異なる3つの超音波パルス波形を書き込んでおき、送信波形選択部4により、そのうち1つを選択して送受信するというシーケンスを、波形を代えて3回実行した場合に、受信波形メモリ12中の各バンクに書き込まれる信号を、図4(a)、図4(b)、図4(c)に示した。ここでは、簡単のために、送信超音波パルスが生体軟部組織中を伝播したのち1つの点反射体により反射されて生ずる受信エコー信号を、数値計算シミュレーションにより求めて示した。搬送波周波数は、2MHzとした。

[0040] 図4(d)は、図4(a)、図4(b)、図4(c)に示す信号が加算器13に入力された時に得られる出力信号である。送信超音波パルスが生体軟部組織中を非線形伝播するため、図4(a)、図4(b)、図4(c)に示す信号には基本波成分だけでなく第2高調波成分も含まれているが、加算器出力結果図4(d)においては、本発明の原理から予測されるように、基本波成分同士が打ち消し合うだけでなく、第2高調波成分同士も打ち消し合い、信号振幅がほぼゼロとなっている。これと対比するため、図5にパルス反転法を用いた場合の結果を示した。

[0041] 図5は、パルス反転法により得られる、非線形伝播特性をもつ生体軟部組織中の点反射体によるエコー信号の例を示す図である。

[0042] この場合には、送信波形メモリ5に、共通の包絡線信号をもち、搬送波の位相が 180° 異なる2種類の超音波パルス波形を書き込んでおき、送信波形選択部4により、

そのうち1つを選択して送受信する。図5(a)、図5(b)には、このシーケンスを、波形を代えて2回実行した場合に、受信波形メモリ12中の各バンクに書き込まれる信号を示した。図5(c)は、その時得られる加算器13の出力信号であるが、基本波成分同士は打ち消し合っているが、第2高調波成分同士はむしろ強調し合った結果の信号が得られている。この信号は、Tissue Harmonic信号と呼ばれるもので、生体軟部組織を描出する時、高い音響S/N比が得られるという利点はあるものの、造影剤の分布や動態だけを軟部組織と峻別して描出したい場合には、それを妨害する最大要因となってしまう。

- [0043] 次に、図4、図5の場合と同じ送受信シーケンスにおいて、造影マイクロバブルによる受信エコー信号を示す。
- [0044] 図6は、本発明の3パルス法により得られる、造影用マイクロバブルによる散乱エコー信号の例を示す図である。
- [0045] 図8は、パルス反転法により得られる、造影用マイクロバブルによる散乱エコー信号の例を示す図である。
- [0046] 図7は、本発明の3パルス法により得られる、造影用マイクロバブルによる散乱エコー信号の帯域通過フィルタ通過後の波形を示す図である。
- [0047] 図9は、パルス反転法により得られる、造影用マイクロバブルによる散乱エコー信号の帯域通過フィルタ通過後の波形を示す図である。
- [0048] 図6、図8は、一例として、半径 $1.5\mu\text{m}$ のマイクロバブルにより散乱されて生ずる受信エコー信号を数値計算シミュレーションにより求めた結果であり、図7、図9は、その時の帯域通過フィルタA14の入出力信号である。図6、図7、図8、図9を通じ、音圧に比例する縦軸の尺度は共通である。
- [0049] それぞれの対応関係について述べれば、図4の場合と同じく本発明を実施した時の送受信シーケンスにおいて、受信波形メモリ12中の各バンクに書き込まれる信号が、図6(a)、図6(b)、図6(c)であり、その時得られる加算器13の出力信号、即ち、帯域通過フィルタA14の入力信号が、図6(d)、及び、図7中の(a)である。図7(b)、図7(c)、図7(d)、図7(e)、図7(f)は、それぞれ、通過帯域中心周波数を、基本波周波数(2MHz)、1.5倍高調波周波数(3MHz)、第2高調波周波数(4MHz)、2.5

倍高調波周波数(5MHz)、第3高調波周波数(6MHz)に設定した時の帯域通過フィルタA14の出力信号である。

[0050] 一方、図5の場合と同じくパルス反転法を実施した時の送受信シーケンスにおいて、受信波形メモリ12中の各バンクに書き込まれる信号が、図8(a)、図8(b)であり、その時得られる加算器13の出力信号、即ち、帯域通過フィルタA14の入力信号が、図8(c)、及び、図9(a)である。図9(b)、図9(c)、図9(d)、図9(e)、図9(f)は、通過帯域中心周波数を図8の場合と同様に設定した時の帯域通過フィルタA14の出力信号である。

[0051] 元来、エコー信号中の第2高調波成分を強調すべく考案されたパルス反転法により、図9(c)、図9(d)に示されているように1.5倍高調波から第2高調波成分を多く含むマイクロバブル由来の信号が得られるのは当然として、エコー信号中の第2高調波成分のうち非線形伝播等により生ずる成分を打ち消すべく考案された本発明の送受信シーケンスにより、図7(d)、図7(e)、図7(f)に示されているように、第2から第3高調波成分を多く含むマイクロバブル由来の十分な振幅の信号が得られていることは、注目すべきである。

[0052] この特異かつ有用な現象の起源は、マイクロバブルが、大きな非線形性をもつ共振体であること、より一般化して言えば、遅延時間が振幅に依存する応答特性をもつことにある。即ち、入出力音圧の間に、非線形性があっても遅延応答時間に振幅依存性がなければ、図4(d)に示されているように、出力信号中の第2高調波成分は打ち消されてしまう。一方、単なる線形共振体では、第2高調波成分そのものが発生しないので論外である。

[0053] 本発明による送受信シーケンスでは、以上の原理を背景に、送信パルス波形に第2高調波成分を意図的に重畳しても、それを打ち消しながら、造影用マイクロバブル由来の十分な振幅の信号が得られるという特長もある。従来技術(非特許文献4)に記載の第2高調波重畳送波は、造影用マイクロバブルを用いた超音波イメージングの場合にも、有用と考えられる。

[0054] 図10は、本発明の3パルス法において、送信パルス波に第2高調波を意図的に重畳した場合に得られる、生体軟部組織中の点反射体によるエコー信号の例を示す図

である。

[0055] 図11は、本発明の3パルス法において、送信パルス波に第2高調波を意図的に重畳した場合に得られる、造影用マイクロバブルによる散乱エコー信号の例を示す図である。

[0056] 図12は、本発明の3パルス法において、送信パルス波に第2高調波を意図的に重畳した場合に得られる、造影用マイクロバブルによる散乱エコー信号の帯域通過フィルタ通過後の波形を示す図である。

[0057] 図10、図11、図12に、送信パルス波形に第2高調波成分を意図的に重畳した場合に得られるエコー信号の例を示した。送信波形メモリ5に、共通の包絡線信号をもち、搬送波である基本波、及び、第2高調波の位相が 120° ずつ異なる3つの超音波パルス波形を書き込んでおき、送信波形選択部4により、そのうち1つを選択して送受信するというシーケンスを、波形を代えて3回実行した場合に、受信波形メモリ12中の各バンクに書き込まれる信号を、図4の場合と同様に求めて、図10(a)、図10(b)、図10(c)に示し、その時得られる加算器13の出力信号を図10(d)に示した。

[0058] また、造影用マイクロバブルにより散乱されて生ずる受信エコー信号を図6の場合と同様に求めて、受信波形メモリ12中の各バンクに書き込まれる信号を図11(a)、図11(b)、図11(c)に示し、その時得られる加算器13の出力信号、即ち、帯域通過フィルタA14の入力信号を、図11(d)、及び、図12(a)に示した。図12(b)、図12(c)、図12(d)、図12(e)、図12(f)は、通過帯域中心周波数を図8の場合と同様に設定した時の帯域通過フィルタA14の出力信号である。

[0059] 図10(d)より明らかなように、送信パルス波形に第2高調波成分を意図的に重畳した場合でも、点反射体により散乱されて生ずる受信エコー信号については、加算器13の入力信号の第2高調波成分同士が、図4の場合の非線形伝播により生ずる第2高調波成分と同様に、打ち消し合い、加算器の出力信号の振幅がほぼゼロとなっている。一方、造影用マイクロバブルにより散乱されて生ずる受信エコー信号については、図6の場合と同様に、加算器13による加算によって打ち消されることなく、第2から第3高調波成分を多く含む充分な振幅の出力信号が得られている。

[0060] さらに、送信パルス波の位相について、本発明の効果をj得るために必要な誤差範

囲について検討した。

[0061] 図13は、本発明の3パルス法において、送波パルスの位相に誤差があった場合に得られる、生体軟部組織中の点反射体によるエコー信号の、加算器出力信号波形の例を示す図である。

[0062] 例として、第2送信パルス波の位相が 20° ずれた場合について、加算器13の出力信号、即ち、帯域通過フィルタA14の入力信号と、通過帯域中心周波数を基本波と第2高調波に合わせた場合のフィルタ出力信号を、図4の場合と同様に求めて、図13(b)、図13(c)に示した。図13(a)には、比較のために、図5の場合、即ち、パルス反転法を位相誤差なしで実施できた場合の信号を示した。図13(c)は、第2送信パルス波の位相ずれ 20° に対応させて、第3送信パルス波の位相を 10° ずらして、3つの送信パルス波の和信号がゼロになるように調整した場合である。

[0063] 送信パルス波の包絡線信号を時間 t の関数として $A(t)$ と書くと、本発明の実施例における第1、第2、第3の各送波パルス信号 $P1(t)$ 、 $P2(t)$ 、 $P3(t)$ は、位相誤差のない時、(数1)、(数2)、(数3)と書くことができる。この時、(数4)の関係が成り立っている。

$$\begin{aligned}
 [0064] \quad P1(t) &= A(t) \sin \omega t && \cdots (数1) \\
 P2(t) &= A(t) \sin (\omega t + 2\pi / 3) && \cdots (数2) \\
 P3(t) &= A(t) \sin (\omega t - 2\pi / 3) && \cdots (数3) \\
 P1(t) + P2(t) + P3(t) &= 0 && \cdots (数4)
 \end{aligned}$$

第2パルスに位相誤差 ϕ を生じた時、第2パルスは、(数5)と書くことができる。

[0065] この時、第3パルスを(数6)、(数7)で書けるよう調整すれば、位相誤差 ϕ にかかわらず、(数4)を成り立たせることができる。図13(c)は、そのような第3パルスの補正を行った結果であり、第2パルスの位相誤差にもかかわらず、加算器13の出力信号中の基本波成分を打ち消すことができている。(数4)が成立していること、一般的には、送信に用いる N 個のパルス波形の和信号が実質的にゼロであることにより、 N 個の受信エコー信号を加算して得られる信号中の基本波成分が打ち消される。

$$\begin{aligned}
 [0066] \quad P2(t) &= A(t) \sin (\omega t + 2\pi / 3 + \phi) && \cdots (数5) \\
 P3(t) &= A3(t) \sin (\omega t - 2\pi / 3 + \phi / 2) && \cdots (数6)
 \end{aligned}$$

$$A3(t) = 2A(t) \cos(\pi/3 + \phi/2) \quad \dots(\text{数7})$$

図14は、本発明の3パルス法において、送波パルスの位相に誤差があった場合に得られる、生体軟部組織中の点反射体によるエコー信号の、加算器の出力信号の振幅の位相誤差依存性を説明する図である。

[0067] 図14は、加算器13の出力信号の振幅のpeak-to-peak値(出力信号相対振幅値PP値)(縦軸)を、第2パルスに与えた位相誤差(度)(横軸)の関数として示している。パルス反転法を位相誤差なしで実施できた場合の値で規格化した信号振幅を、第3パルスの補正なしの場合(図14中の(a))と、補正を行った場合(図14中の(b))について示した。位相誤差が20°に達すると、第3パルスの補正を行っても、軟部組織中の非線形伝播に由来し、造影用マイクロバブルに由来しない信号振幅が、従来のパルス反転法の半分以上となり、本発明の効果が十分に発揮されないことになってしまう。この結果から、本発明の効果を十分に得るには、送信パルスの位相誤差を10°程度以下とすることが望ましいといえる。

[0068] 以上説明したように、本発明を実施することにより、エコー信号の中から、軟部組織中の非線形伝播等に由来する信号成分を含まず、造影用マイクロバブルにのみ由来する信号を抽出することができる。

[0069] そのような信号を加算器13の出力信号として得ることができ、さらにS/N比を向上させた信号を帯域通過フィルタA14の出力信号として得て、その包絡線信号として包絡線信号検出器A16の出力信号を得て、これが造影用マイクロバブルの空間分布を表す信号としてスキャンコンバータ18に入力される。

[0070] 一方、受信波形メモリ12中の1つのバンクに書き込まれた信号を帯域通過フィルタB15に通してS/N比を向上させた信号から、包絡線信号検出器B17により包絡線信号を得て、これが軟部組織の位置と形態を表す信号としてスキャンコンバータ18に入力される。

[0071] スキャンコンバータ18では、包絡線信号検出器B17の出力信号を背景とし、これと識別するのに便利のように異なる色調によって包絡線信号検出器A16の出力信号が重畳されて表示部19に表示される。このようにして、検査対象である患者の体の中における造影用マイクロバブルの分布を、2次元又は3次元画像によりわかりやすく

表示できる。

[0072] 上述した実施例では、軟部組織の位置と形態を表す信号として、受信波形メモリ12中の1つのバンクに書き込まれた信号をそのまま用いる場合について説明したが、一般的には、受信波形メモリ12中の3つのバンクに書き込まれた信号に適切な重みをつけた加算信号を用いることができる。

[0073] また、以上の一連の説明では、3つの送信パルス波を用いる実施例について詳しく述べたが、原理説明において示したように、共通の包絡線信号をもつ3以上の整数N個の送信パルス波を用い、その搬送波の位相を $360^\circ / N$ ずつ回転させて、N回の送受信を行ない、得られるN個のエコー信号を受信波形メモリ12中のN個のバンクに一旦書き込み、読み出した信号を加算器13に入力することによって、本発明を実施することもできる。

[0074] 次に、送波波形の与え方について、図17、18を用いて説明する。

[0075] 図17は、送波アンプの入出力特性の一例を示す図である。

[0076] 図18は、D/Aコンバータの出力波形とサンプリング点の関係を説明する図である。

[0077] 送波波形の出力方法として、公知の方法としては、スイッチで正負の信号を与える方式と、D/Aコンバータと送波アンプを組み合わせる方法がある。前者は、 0° と 180° の信号にしか対応しないので、3以上の位相の異なる複数波形を送波するのに適さない。一方、D/Aコンバータを使った場合も、そのまま複数波形送波が可能になるというわけではない。図17は一般的な送波アンプの入出力特性を示した図である。横軸は入力電圧、縦軸は出力電圧である。本来入力に対して出力は比例していることが望ましいが、実際には図17に示すように非線形性がある。このアンプの非線形特性は3パルス送波に大きな影響を与える。

[0078] 図18は、 0° 、 120° 、 -120° の3つのパルスのD/Aコンバータの出力波形を、それぞれ、実線、破線、点線で示している。丸印の箇所がD/Aコンバータのサンプリング点を示す。図18において、縦軸はD/Aコンバータの出力値(相対値)を示し、縦軸は、D/Aコンバータに制御用の出力を与えるタイミングを示す無次元数を示す。図18(a)は中心周波数の4倍の周波数でサンプリングした場合、図18(b)は中心

周波数の6倍の周波数でサンプリングした場合、図18(c)は中心周波数の8倍の周波数でサンプリングした場合である。4倍、8倍の場合、パルス毎にD/Aの出力値が異なる値をとる。これらの場合、図17に示す送波アンプの非線形性のため、設定したとおりの出力値とならない。

[0079] このため、全く非線形性の無い媒質からの受信信号すら、加算後に打ち消し残りが生じてしまうので、目的を実現することが出来なくなる。これが非特許文献2の5ページ目二番目の段落に記載してある、3パルスの非対称性の問題である。本発明では図18(b)に示すように中心周波数の6倍(Nパルスの場合はNの整数倍)のサンプリング周波数でD/Aコンバータから出力する。その結果D/Aの出力値がパルス毎に大きく異ならないため、送波アンプに非線形性があっても問題とならない。

[0080] 次に、造影剤の破壊に対する考慮した撮像法に関して説明する。

[0081] 図19は、造影剤信号と生体非線形信号の弁別比と、造影剤信号の感度の、送波振幅依存性を説明する図である。図19(a)は、パルス反転法と3パルス法の造影剤信号と生体非線形信号の弁別比を送波信号の振幅に対してプロットした図であり、図19(b)は、造影剤信号の感度を送波信号の振幅に対してプロットした図である。図19において、横軸は、音圧振幅×0.1MPaで送波振幅を示し、縦軸は、(a)弁別比(Sensitivity, dB)、(b)感度(Sensitivity, dB)を示し、実線は3パルス法、点線はパルス反転(インバージョン)法を示す。弁別比に関しては、3パルス法の方が従来のパルス反転法に比べ、常に20dBから40dB程度優れている。

[0082] 一方、感度に関しては、送波振幅が小さくなると、3パルス法の感度が低下してくる。これは、大きな送波振幅、即ち、非線形性が大きい時にしか、前述の造影剤からの信号と送波信号の位相関係が崩れないからである。しかし、感度を得るために大きな送波振幅で撮像すると、撮像している最中に造影剤が破壊され、結局感度の良い状態を持続することが困難となる。

[0083] よって、本発明では、以下の二通りの方法でこの問題を回避する。一つは図10に示したような、第二高調波を重畳した波形を用いることによる。例えば、造影剤は押された時より、引っ張られた場合に破壊し易いので、正圧に比べ負圧が小さくなるように、第二高調波重畳した波形を用いることで、音圧が大きくても比較的造影剤が壊

れにくくなるように工夫することが出来る。

[0084] また、別の方法としては、シーケンス制御による方法も有効である。これはパルス反転送波と3パルス法を交互に送受信を行ない。普段は弱い音圧で、パルス反転法でモニタリングを行ない、時々高音圧の3パルス法を用いる方法である。

[0085] 図20、図21は、パルス反転法と3パルス法の切り替え撮像シーケンスの制御フロー図である。

[0086] 図20に示す制御処理フローのように、予め設定したM回とN回で、切り替える以外に、オペレータからの入力に応じて切り替えを可能としている。パルスインバージョン(反転)撮像処理20のN回の撮像終了又は外部入力により切り替えの判定処理21を行ない、3パルス撮像処理22を行なう、3パルス撮像処理22のM回の撮像終了又は外部入力により切り替えの判定処理23を行なう。

[0087] 図20はフレーム毎にパルス反転(インバージョン)と3パルス法を切り替える方法であるが、図21に示す方法では、ラスタ毎に切り替える。図21に示すように、(a) 180° パルス送受波処理101、(b) 0° パルス送受波処理102、(c) 120° パルス送受波処理103、(d) -120° パルス送受波処理104を行ない、1フレーム終了か否かの判定処理105を行ない、1フレーム終了後にラスタ移動を行なう。この方法によって、被検体の動きがある場合でも、切り替え時間が充分短いため、パルス反転法と3パルス法で撮像した信号の対象が同等のものと見なすことが出来るようになる。そのため、パルス反転法で撮像した白黒像の上に、3パルス法による造影剤信号を別のカラーコードで重畳することが可能となる。

産業上の利用可能性

[0088] 本発明によれば、造影エコー像を基に確定診断を行なうに足るS/N比の高い超音波撮像装置を提供できる。

図面の簡単な説明

[0089] [図1]パルス反転法の原理と直列4気筒4ストロークエンジンの振動の原理とを説明する図である。

[図2]本発明の3パルス法の原理と直列6気筒4ストロークエンジンの振動の原理とを説明する図である。

[図3]本発明の実施例の超音波診断装置の構成を示すブロック図である。

[図4]本発明の3パルス法により得られる、非線形伝播特性をもつ生体軟部組織中の点反射体によるエコー信号の例を示す図である。

[図5]パルス反転法により得られる、非線形伝播特性をもつ生体軟部組織中の点反射体によるエコー信号の例を示す図である。

[図6]本発明の3パルス法により得られる、造影用マイクロバブルによる散乱エコー信号の例を示す図である。

[図7]本発明の3パルス法により得られる、造影用マイクロバブルによる散乱エコー信号の帯域通過フィルタ通過後の波形を示す図である。

[図8]パルス反転法により得られる、造影用マイクロバブルによる散乱エコー信号の例を示す図である。

[図9]パルス反転法により得られる、造影用マイクロバブルによる散乱エコー信号の帯域通過フィルタ通過後の波形を示す図である。

[図10]本発明の3パルス法において、送信パルス波に第2高調波を意図的に重畳した場合に得られる、生体軟部組織中の点反射体によるエコー信号の例を示す図である。

[図11]本発明の3パルス法において、送信パルス波に第2高調波を意図的に重畳した場合に得られる、造影用マイクロバブルによる散乱エコー信号の例を示す図である。

[図12]本発明の3パルス法において、送信パルス波に第2高調波を意図的に重畳した場合に得られる、造影用マイクロバブルによる散乱エコー信号の帯域通過フィルタ通過後の波形を示す図である。

[図13]本発明の3パルス法において、送波パルスの位相に誤差があった場合に得られる、生体軟部組織中の点反射体によるエコー信号の、加算器出力信号波形の例を示す図である。

[図14]本発明の3パルス法において、送波パルスの位相に誤差があった場合に得られる、生体軟部組織中の点反射体によるエコー信号の、加算器の出力信号の振幅の位相誤差依存性を説明する図である。

[図15]本発明の3パルス法において、送波パルスの包絡線と各パルスの搬送波の関係を説明する図である。

[図16]本発明の3パルス法において、送波パルスの包絡線と各パルスの搬送波の関係を説明する図である。

[図17]送波アンプの入出力特性の一例を示す図である。

[図18]D/Aコンバータの出力波形とサンプリング点の関係を説明する図である。

[図19]造影剤信号と生体非線形信号の弁別比と、造影剤信号の感度の送波振幅依存性を説明する図である。

[図20]パルス反転法と3パルス法の切り替え撮像シーケンスの制御フロー図である。

[図21]パルス反転法と3パルス法の切り替え撮像シーケンスの制御フロー図である。

符号の説明

- [0090] 1…超音波探触子、2…切り替えスイッチ群、3…送波ビームフォーマ、4…送信波形選択部、5…送信波形メモリ、6…送受信シーケンス制御部、10…受波ビームフォーマ、11…受波メモリ選択部、12…受信波形メモリ、13…加算器、14…帯域通過フィルタA、15…帯域通過フィルタB、16…包絡線信号検出器A、17…包絡線信号検出器B、18…スキャンコンバータ、19…表示器、20…パルスインバージョン撮像処理、21…判定処理、22…3パルス撮像処理、23…判定処理、101…180° パルス送受波処理、102…0° パルス送受波処理、103…120° パルス送受波処理、104…120° パルス送受波処理、105…判定処理。

請求の範囲

- [1] 造影用マイクロバブルが導入された生体に対して超音波パルスの送受波を行ない、前記生体内部の画像を形成する超音波撮像装置であって、 N を3以上の整数とする時、同一の送受波フォーカス条件の下で波形の異なる送信パルス波を用いて N 回の送受波を行なうことにより、前記生体の軟部組織からの超音波エコー信号の基本波から第 $(N-1)$ 次高調波までの成分に対する送受波感度を抑圧し、前記造影用マイクロバブルからの超音波エコー信号に対する送受波感度を得るように構成され、前記送信パルス波を生体内に送波するための送信用アンプを備え、前記送信アンプに与える信号の入力周期が送波パルスの周波数成分のうちの最大の周波数に対して N の整数倍であることを特徴とする超音波撮像装置。
- [2] 請求項1に記載の超音波診断装置において、前記送信用アンプに信号を与える手段としてD/Aコンバータを備え、前記D/Aコンバータの信号出力周期が前記送波パルスの周波数成分のうちの最大の周波数に対して N の整数倍であることを特徴とする超音波撮像装置。
- [3] 造影用マイクロバブルが導入された生体に対して超音波パルスの送受波を行ない、前記生体内部の画像を形成する超音波撮像装置であって、 N を3以上の整数とする時、同一の送受波フォーカス条件の下で波形の異なる送信パルス波を用いて N 回の送受波を行なうことにより、前記生体の軟部組織からの超音波エコー信号の基本波から第 $(N-1)$ 次高調波までの成分に対する送受波感度を抑圧し、前記造影用マイクロバブルからの超音波エコー信号に対する送受波感度を得るように構成され、前記送信パルス波は、基本波とこの基本波に対する第二高調波を加算した波形であることを特徴とする超音波撮像装置。
- [4] 造影用マイクロバブルが導入された生体に対して超音波パルスの送受波を行ない、前記生体内部の画像を形成する超音波撮像装置であって、同一の送受波フォーカス条件の下で波形の異なる送信パルス波を用いて3回の送受波を行なうことにより、前記生体の軟部組織からの超音波エコー信号の基本波から第2次高調波までの成分に対する送受波感度を抑圧し、前記造影用マイクロバブルからの超音波エコー信号に対して選択的に送受波感度を得る撮像シーケンスと、前記同一の送受波フォー

ーカス条件の下で波形の異なる送信パルス波を用いて2回の送受波を行なうことにより、前記生体の軟部組織からの超音波エコー信号の基本波成分に対する送受波感度を抑圧し、2次以上の非線形信号に対して送受波感度を得る撮像シーケンスの二つのシーケンスを備え、前記二つのシーケンスを適宜切り替えて撮像可能であることを特徴とする超音波撮像装置。

[5] 請求項4に記載の超音波撮像装置において、前記3回の送受波を行なうシーケンスと前記2回の送受波を行なうシーケンスで、送波振幅を異なるように構成したことを特徴とする超音波撮像装置。

[6] 請求項5に記載の超音波撮像装置において、前記3回の送受波を行なうシーケンスでの送信振幅が、前記2回の送受波を行なうシーケンスでの送波振幅より大きいことを特徴とする超音波撮像装置。

補正書の請求の範囲

[2005年5月27日(27.05.05)国際事務局受理：出願当初の請求の範囲4及び5は補正された；出願当初の請求の範囲6は取り下げられた；

他の請求の範囲は変更なし。(2頁)]

- [1] 造影用マイクロバブルが導入された生体に対して超音波パルスの送受波を行ない、前記生体内部の画像を形成する超音波撮像装置であって、 N を3以上の整数とする時、同一の送受波フォーカス条件の下で波形の異なる送信パルス波を用いて N 回の送受波を行なうことにより、前記生体の軟部組織からの超音波エコー信号の基本波から第 $(N-1)$ 次高調波までの成分に対する送受波感度を抑圧し、前記造影用マイクロバブルからの超音波エコー信号に対する送受波感度を得るように構成され、前記送信パルス波を生体内に送波するための送信用アンプを備え、前記送信アンプに与える信号の入力周期が送波パルスの周波数成分のうちの最大の周波数に対して N の整数倍であることを特徴とする超音波撮像装置。
- [2] 請求項1に記載の超音波診断装置において、前記送信用アンプに信号を与える手段としてD/Aコンバータを備え、前記D/Aコンバータの信号出力周期が前記送波パルスの周波数成分のうちの最大の周波数に対して N の整数倍であることを特徴とする超音波撮像装置。
- [3] 造影用マイクロバブルが導入された生体に対して超音波パルスの送受波を行ない、前記生体内部の画像を形成する超音波撮像装置であって、 N を3以上の整数とする時、同一の送受波フォーカス条件の下で波形の異なる送信パルス波を用いて N 回の送受波を行なうことにより、前記生体の軟部組織からの超音波エコー信号の基本波から第 $(N-1)$ 次高調波までの成分に対する送受波感度を抑圧し、前記造影用マイクロバブルからの超音波エコー信号に対する送受波感度を得るように構成され、前記送信パルス波は、基本波とこの基本波に対する第二高調波を加算した波形であることを特徴とする超音波撮像装置。
- [4] 造影用マイクロバブルが導入された生体に対して超音波パルスの送受波を行ない、前記生体内部の画像を形成する超音波撮像装置であって、同一の送受波フォーカス条件の下で波形の異なる送信パルス波を用いて3回の送受波を行なうことにより、前記生体の軟部組織からの超音波エコー信号の基本波から第2次高調波までの成分に対する送受波感度を抑圧し、前記造影用マイクロバブルからの超音波エコー信号に対して選択的に送受波感度を得る第一の撮像シーケンスと、前記同

一の送受波フォーカス条件の下で波形の異なる送信パルス波を用いて2回の送受波を行なうことにより、前記生体の軟部組織からの超音波エコー信号の基本波成分に対する送受波感度を抑圧し、2次以上の非線形信号に対して送受波感度を得る第二の撮像シーケンスの二つのシーケンスを備え、前記二つのシーケンスを適宜切り替えて撮像し、前記第一の撮像シーケンスでの送信振幅が、前記第二の撮像シーケンスでの送信振幅より大きいことを特徴とする超音波撮像装置。

- [5] 前記第一の撮像シーケンスでの送信振幅の最大値が約0.1 Mpaであり、前記第二の撮像シーケンスでの送信振幅の最大値が0.1 Mpa未満であることを特徴とする請求項4記載の超音波撮像装置。

- [6] (削除)

条約第 19 条（1）に基づく説明書

請求の範囲第 1 項から第 3 項は、国際調査機関の見解書において新規性および進歩性有と評価され、請求の範囲第 4 項から第 6 項は、国際調査機関の見解書において新規性有、進歩性無しと評価された。従って、請求の範囲第 4 項および第 5 項は訂正し、第 6 項は削除する。

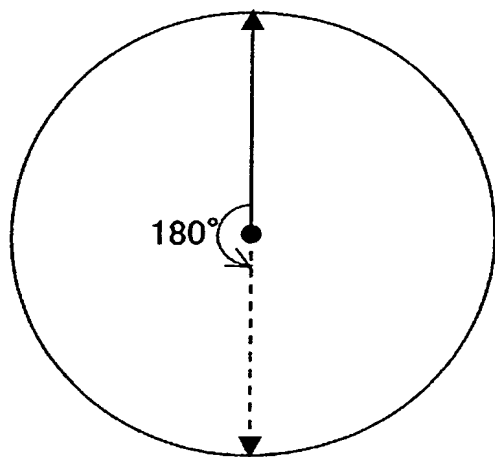
請求の範囲第 4 項の訂正された内容は、明細書の記載に明らかであり、第 5 項の訂正され内容は、明細書に明文の記載がないが、図 19（b）の内容から明確に理解できる。

請求の範囲第 4 項の訂正された内容は、文献 1 とは明確に異なり、連続する撮像シーケンスの送信振幅が異なることは、文献 1、文献 2 の組み合わせを考えても、示唆されるものではない。

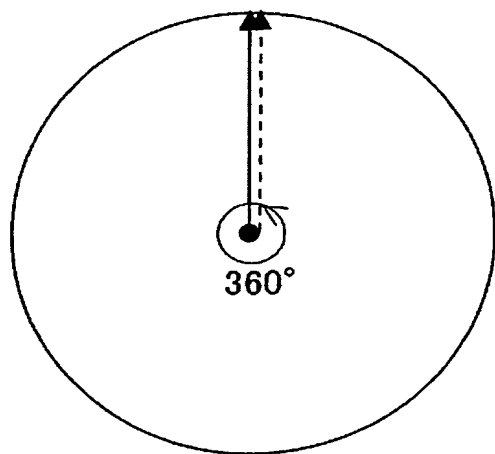
[図1]

図 1

(a)



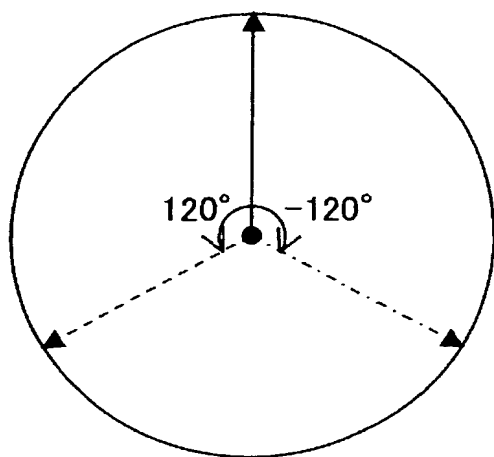
(b)



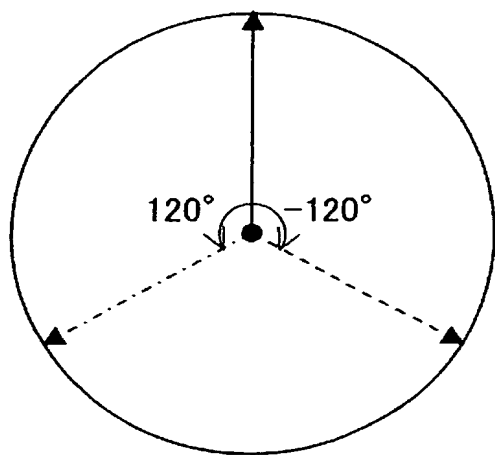
[図2]

図 2

(a)

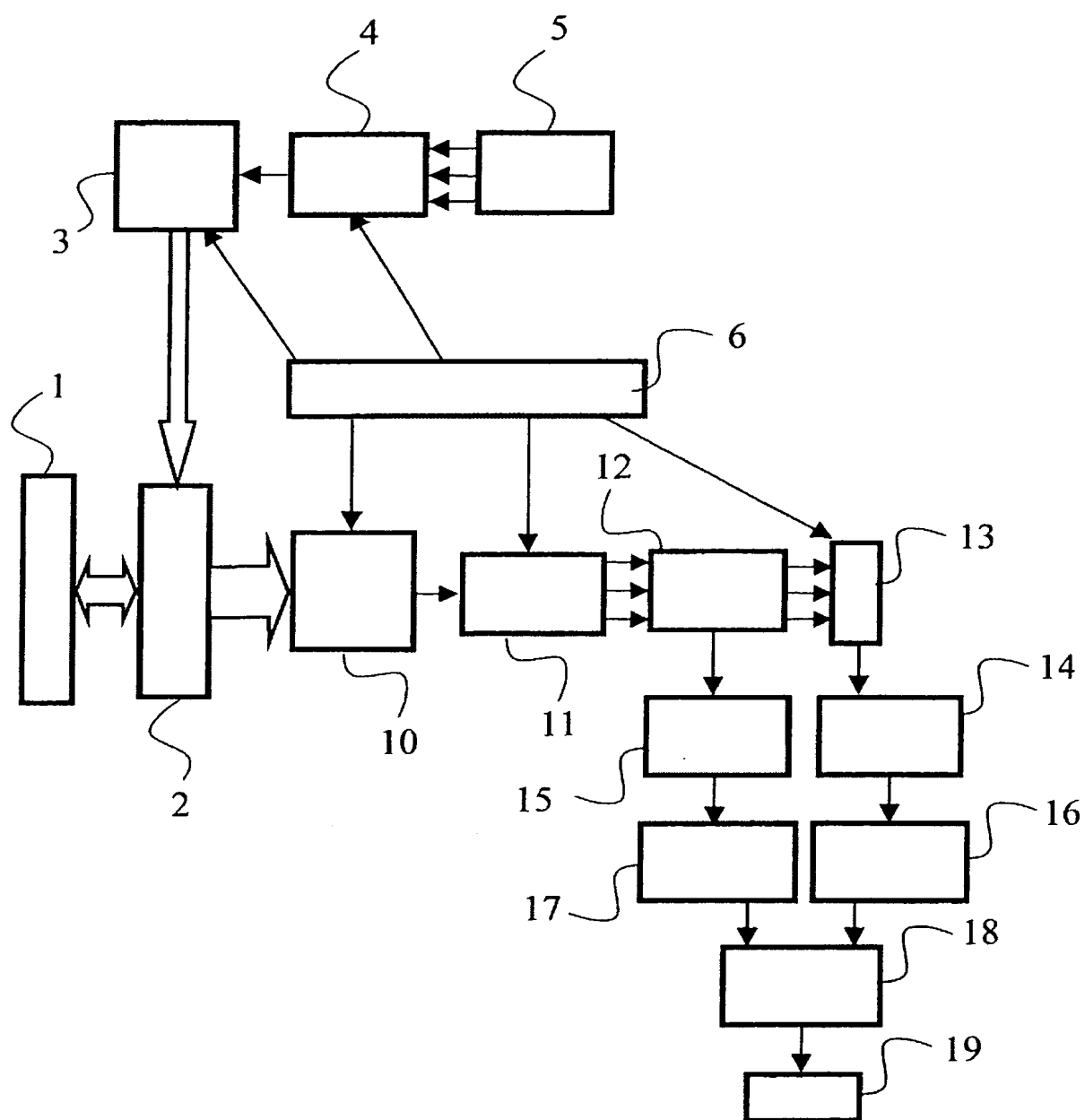


(b)



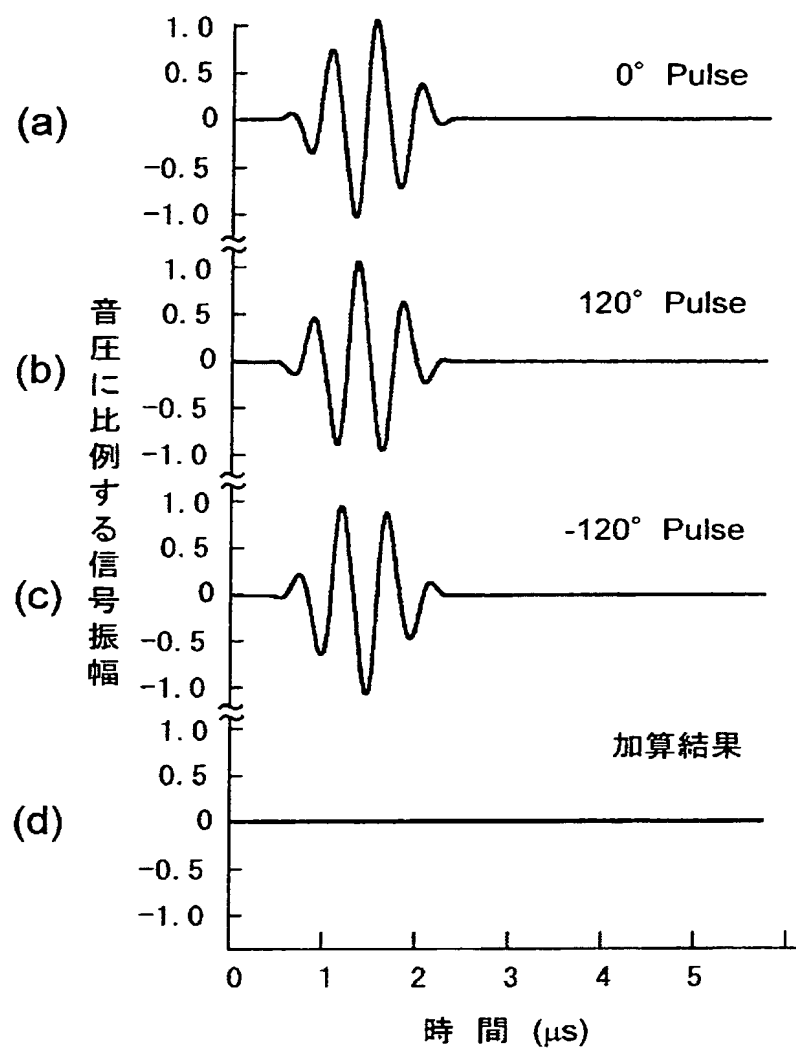
[図3]

図 3



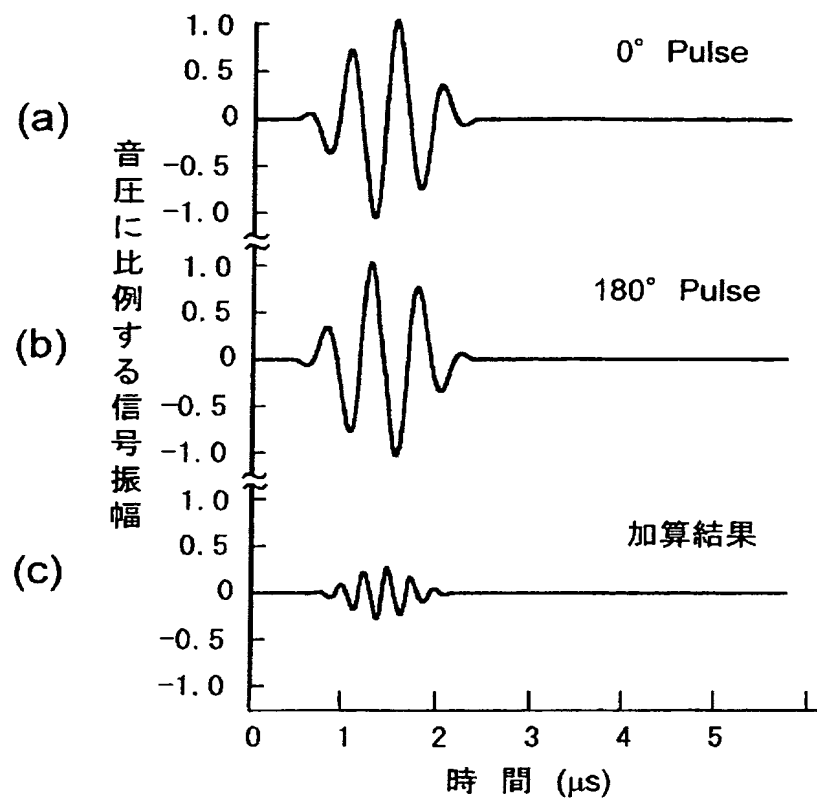
[図4]

図 4

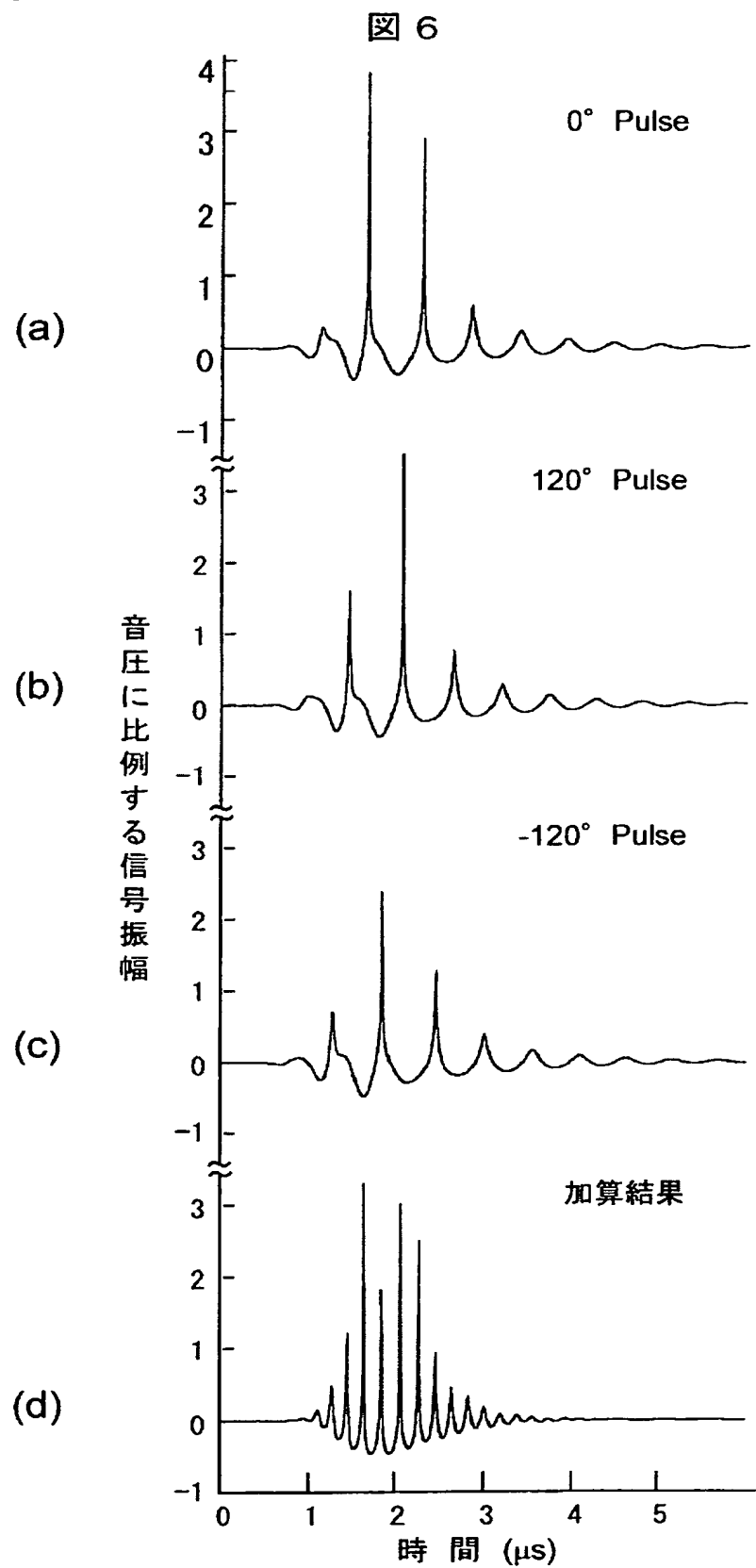


[図5]

図 5

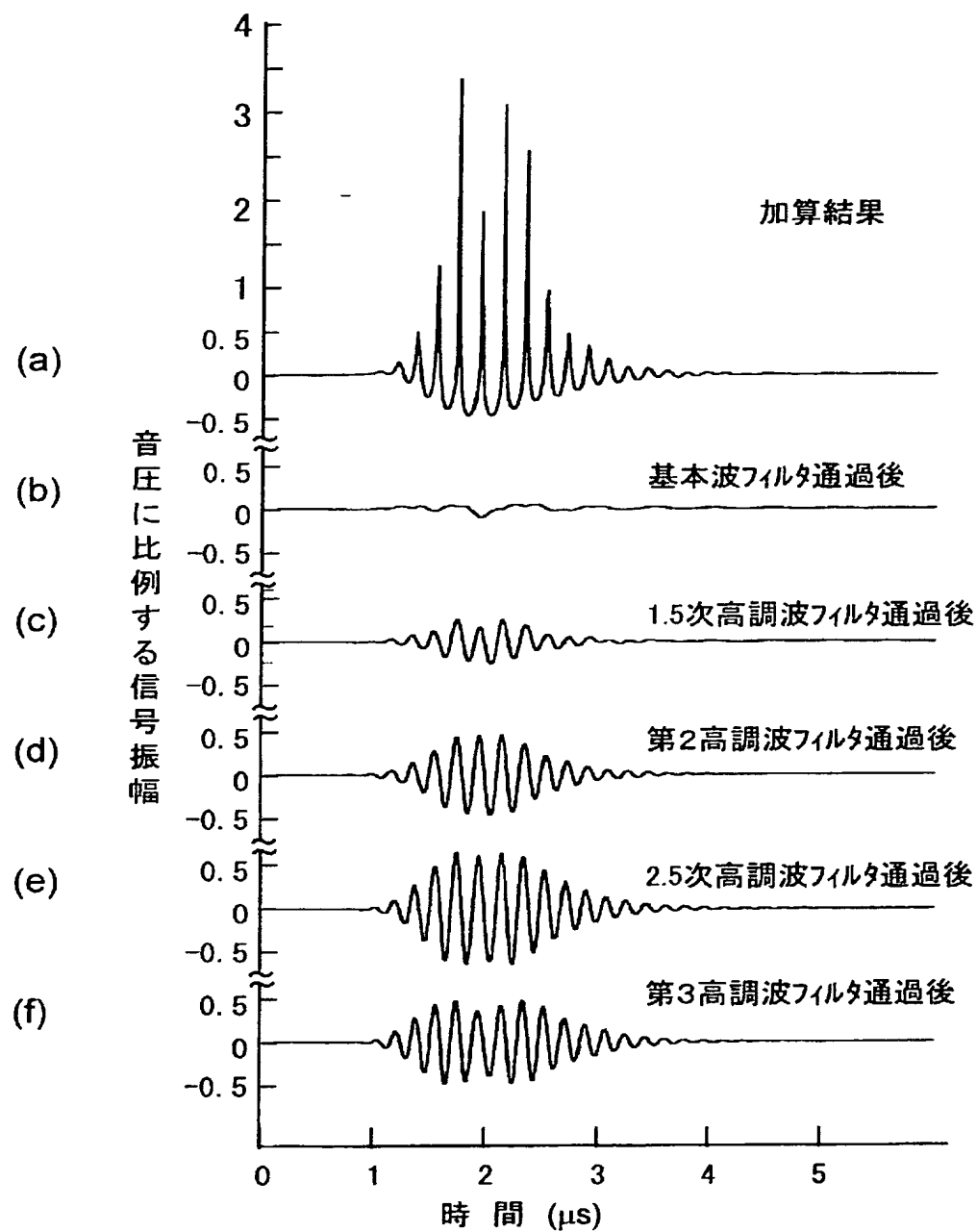


[図6]



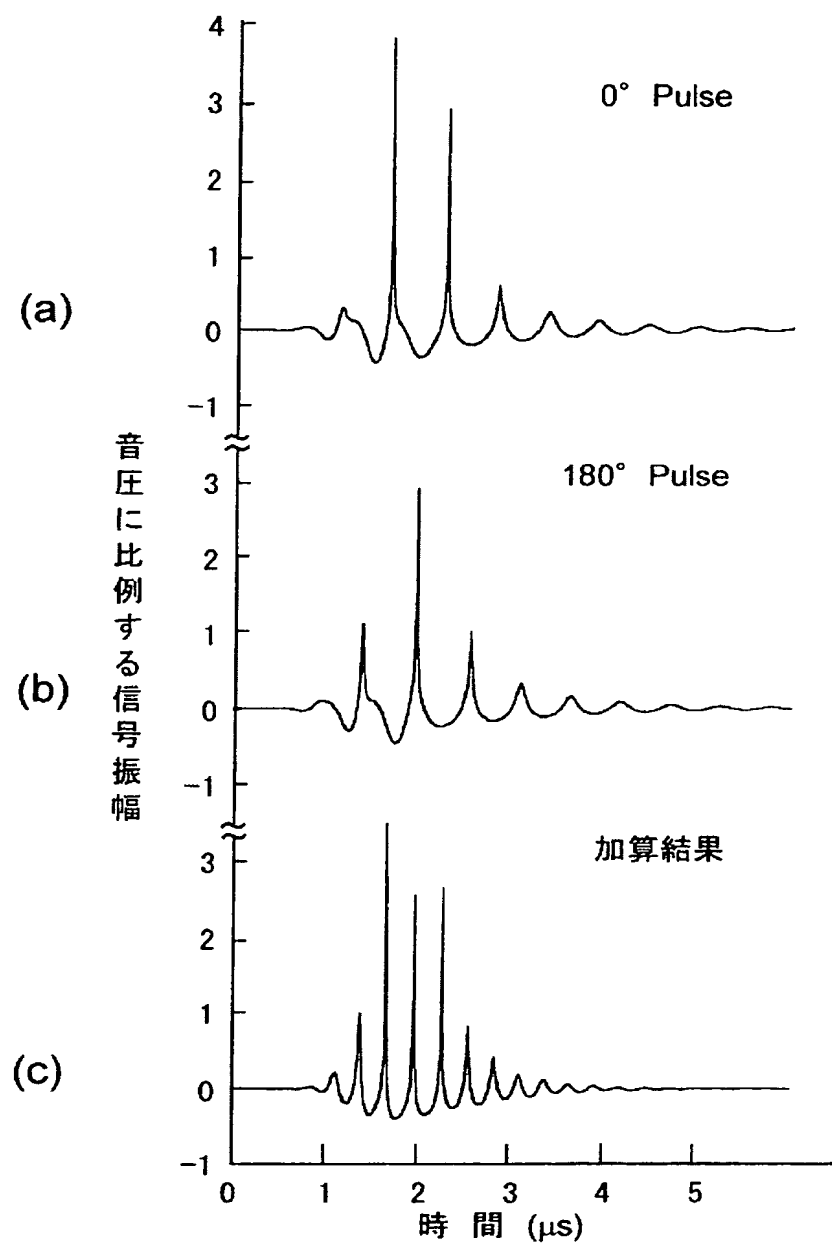
[図7]

図 7



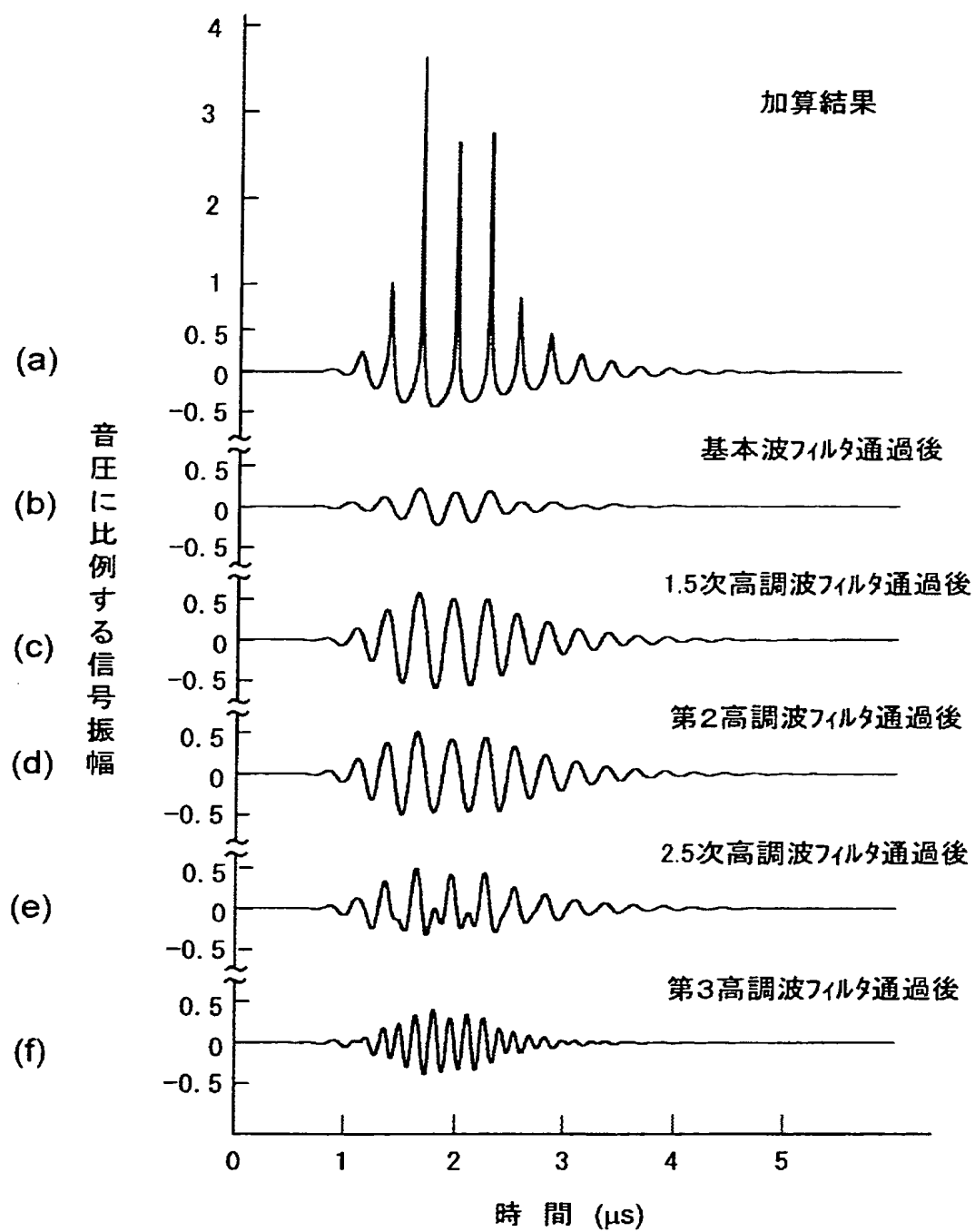
[図8]

図 8



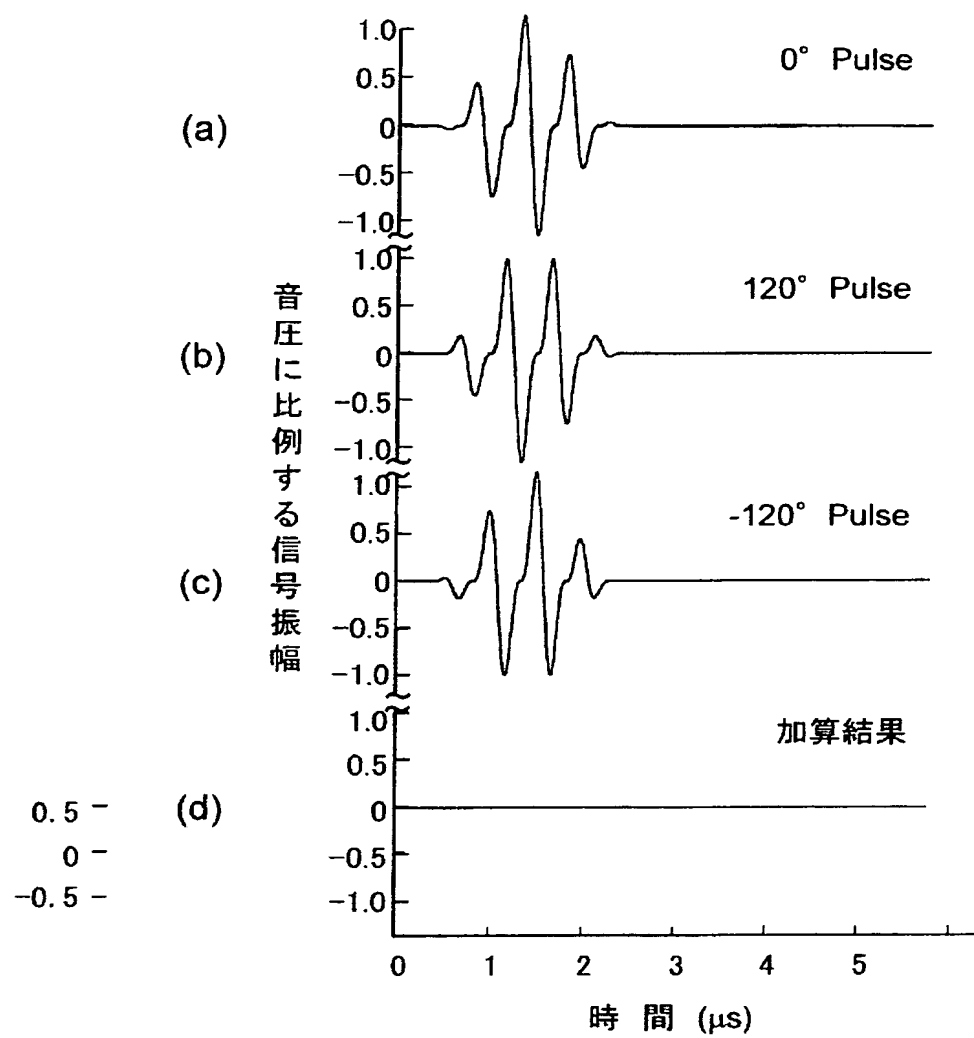
[[図9]

図 9

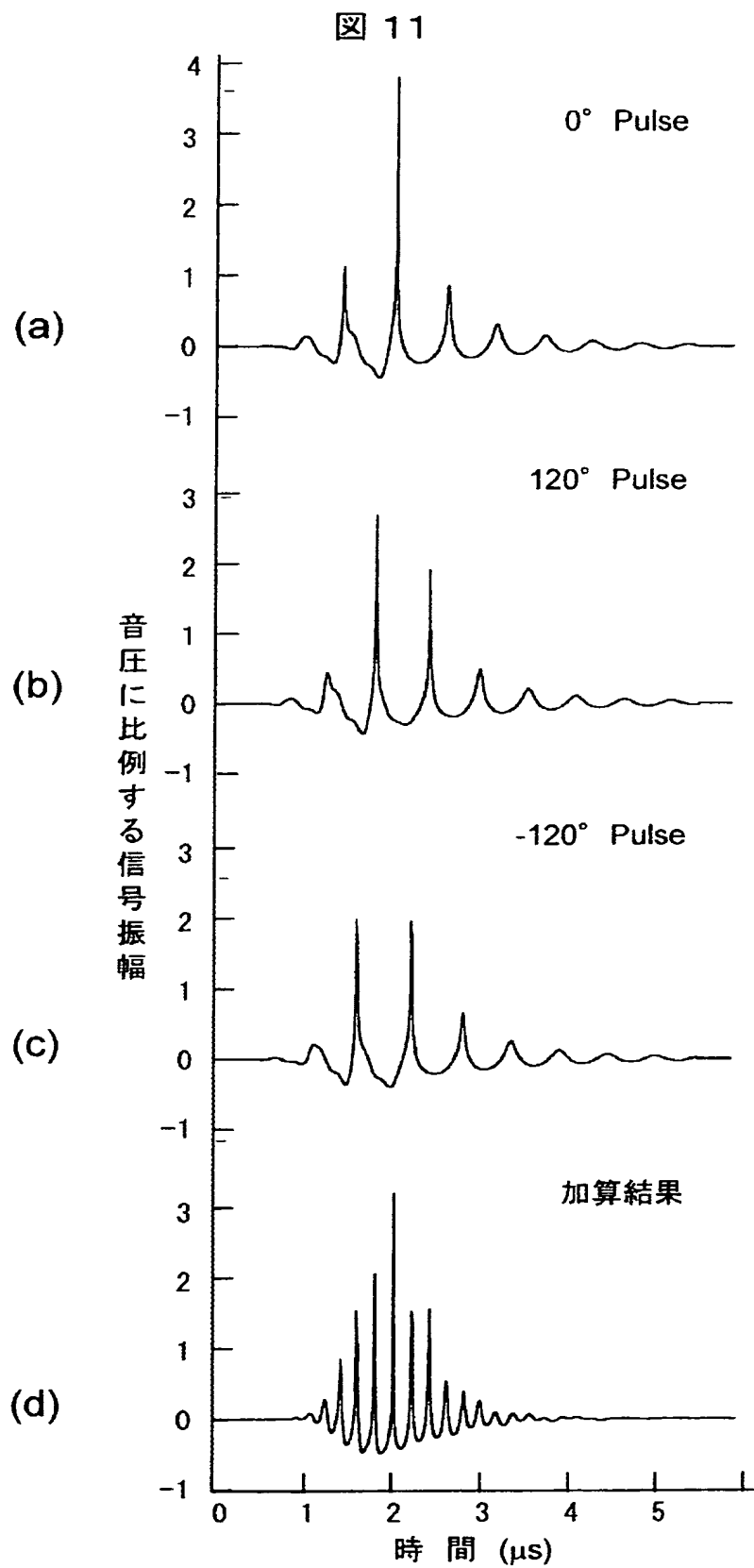


[図10]

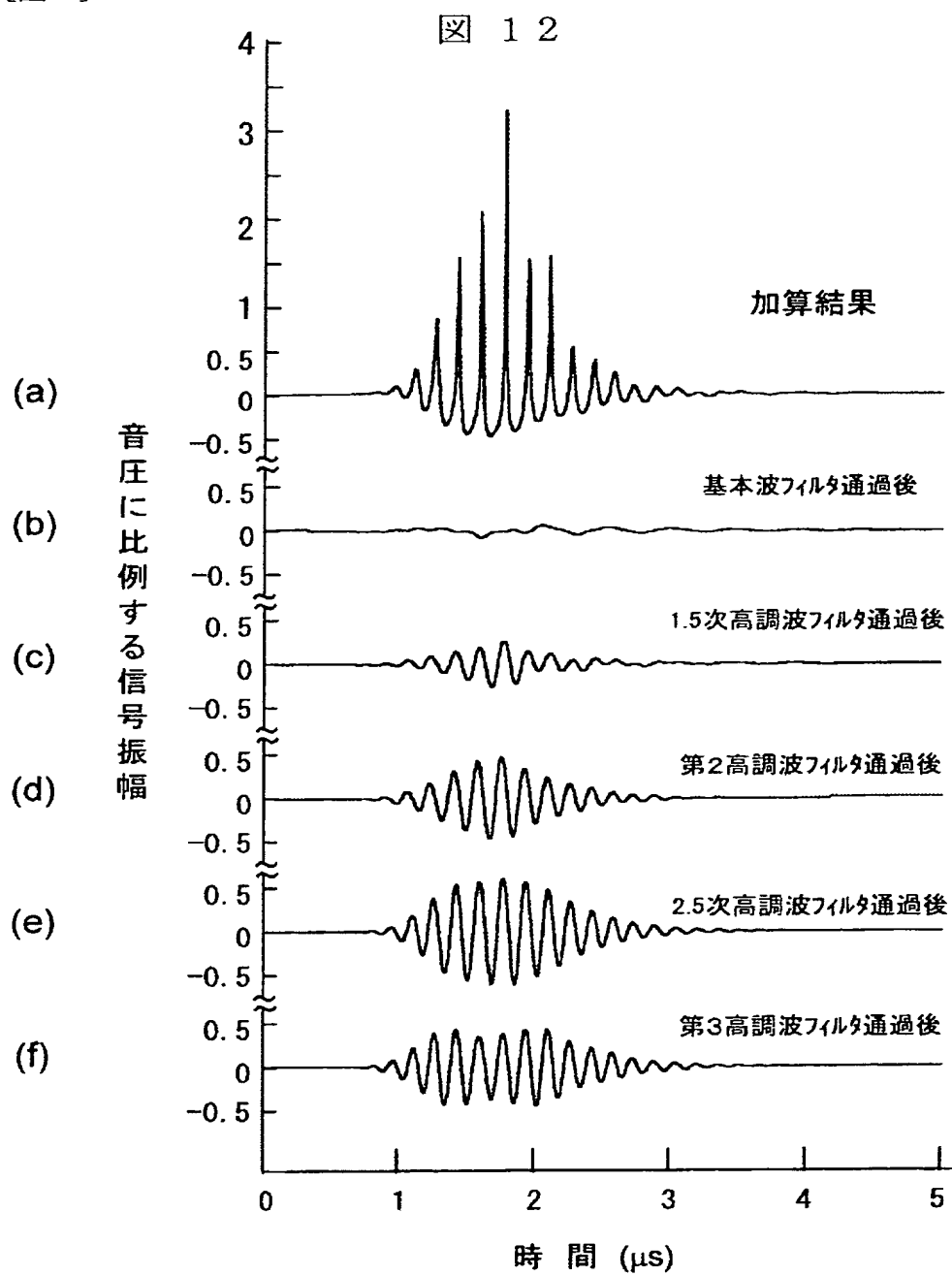
図 10



[図11]

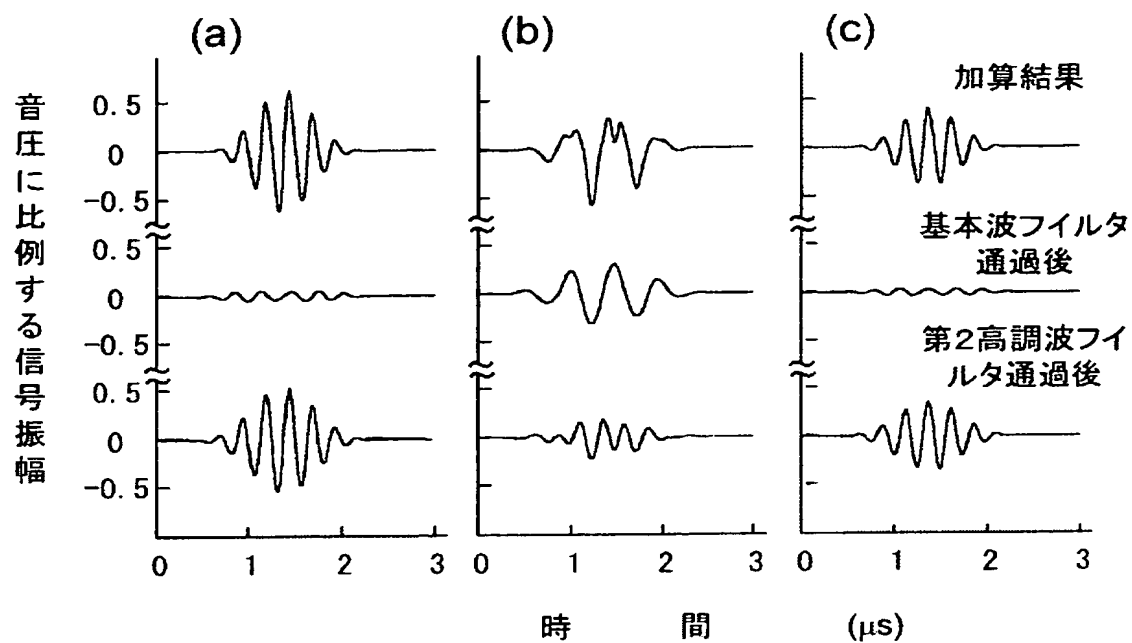


[図12]



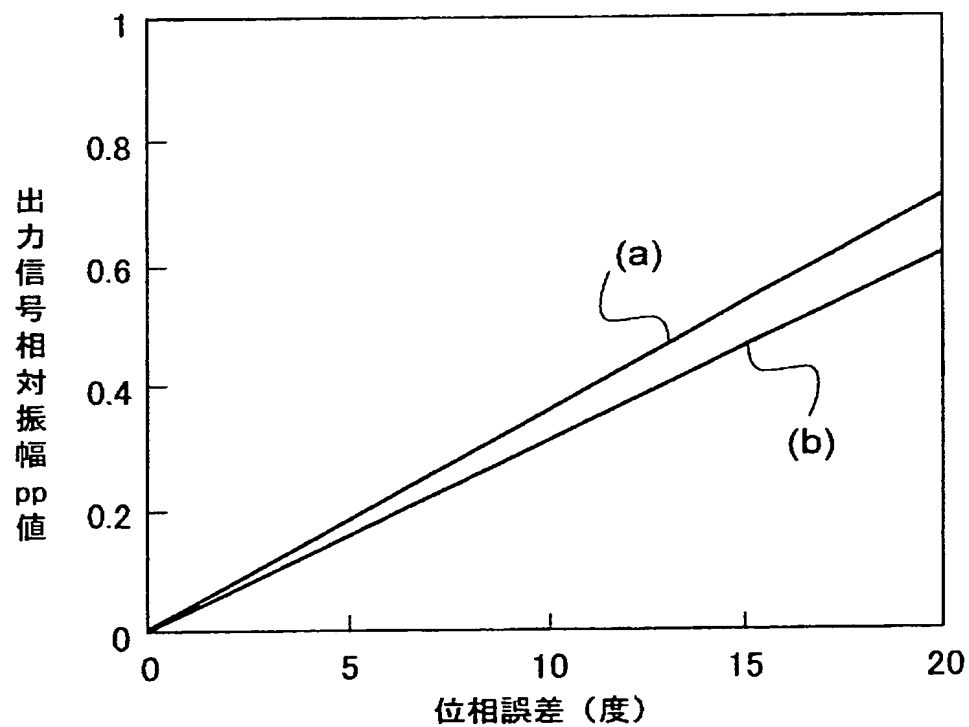
[図13]

図 13

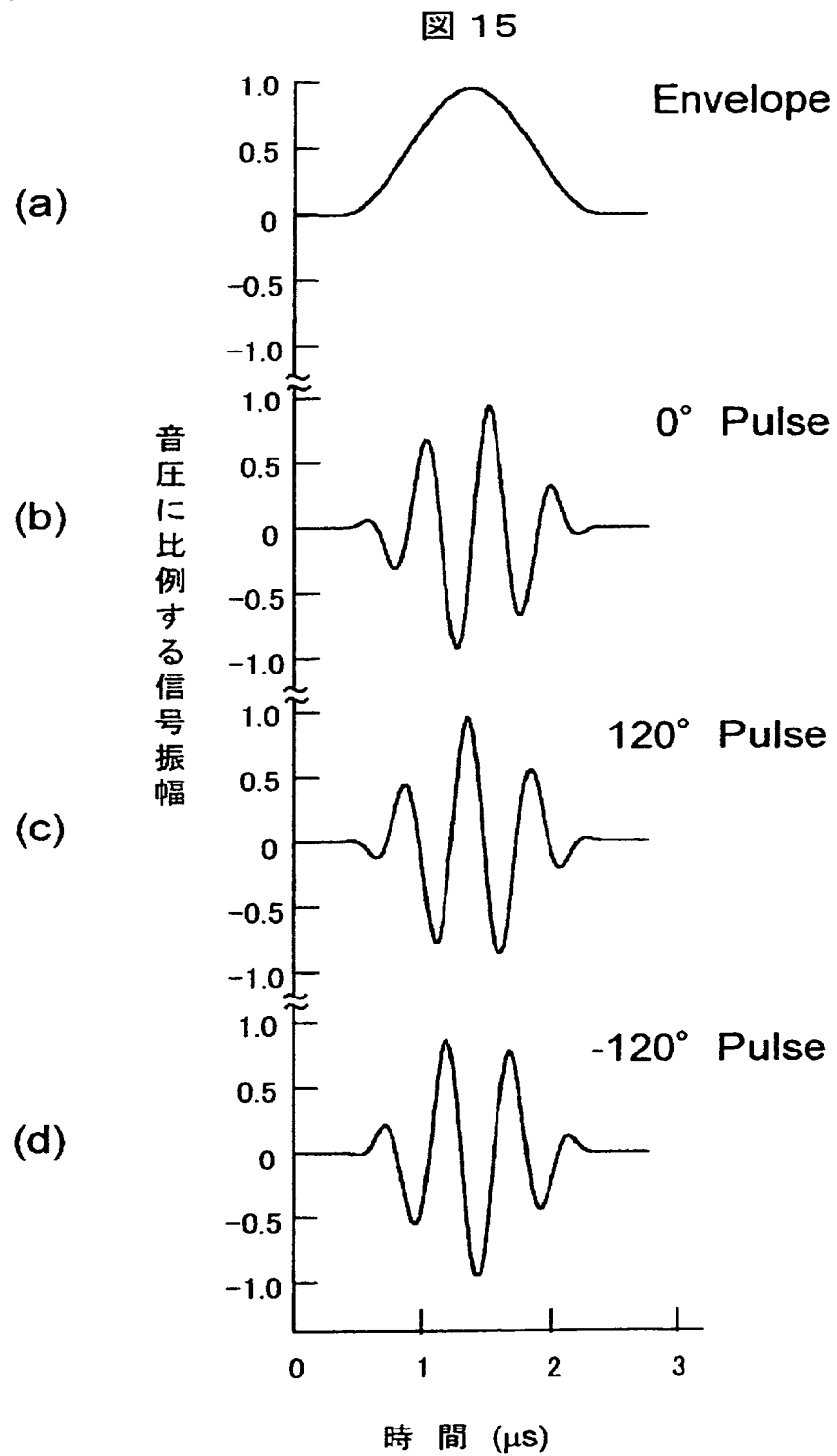


[図14]

図 14

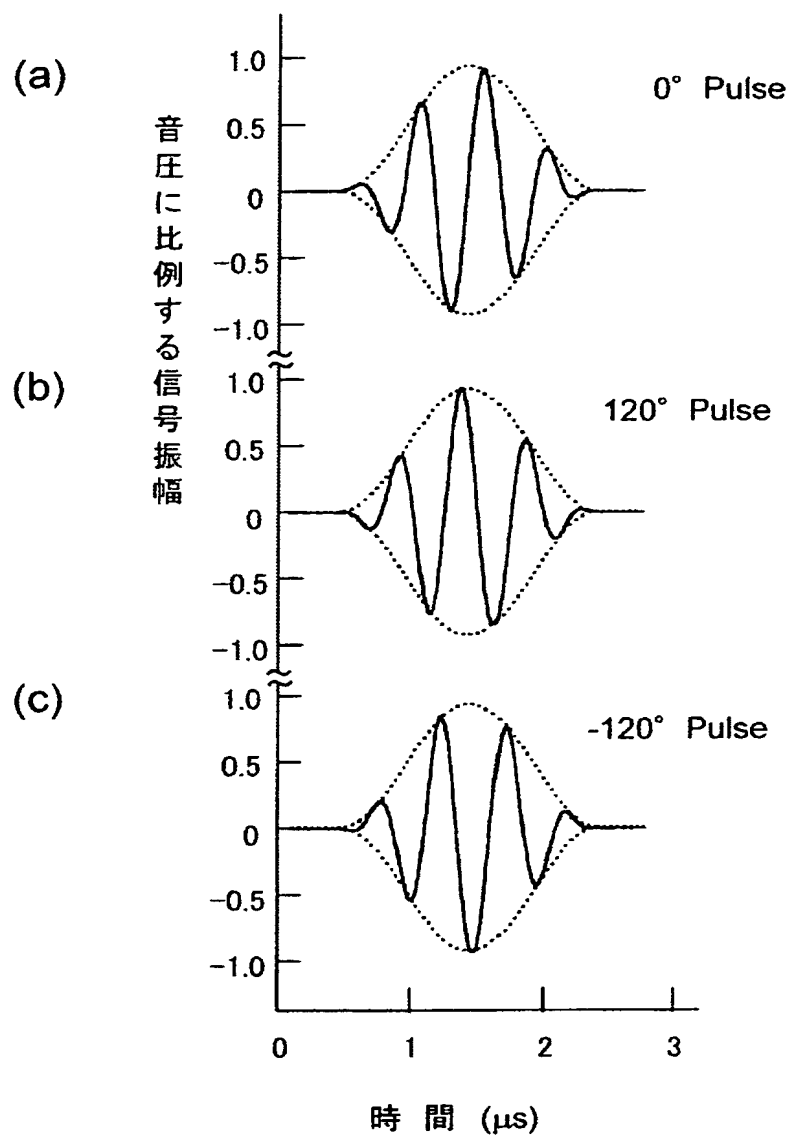


[図15]



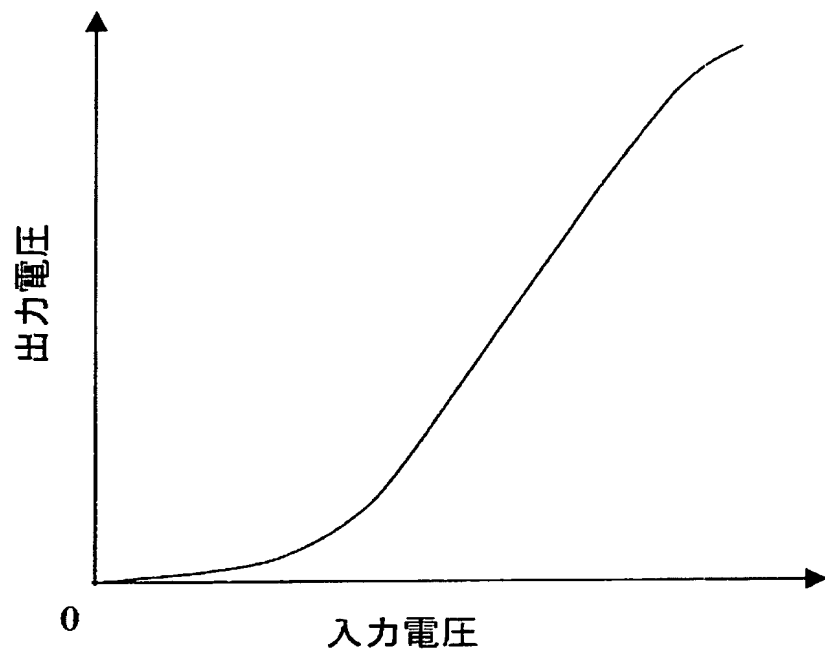
[図16]

図 16



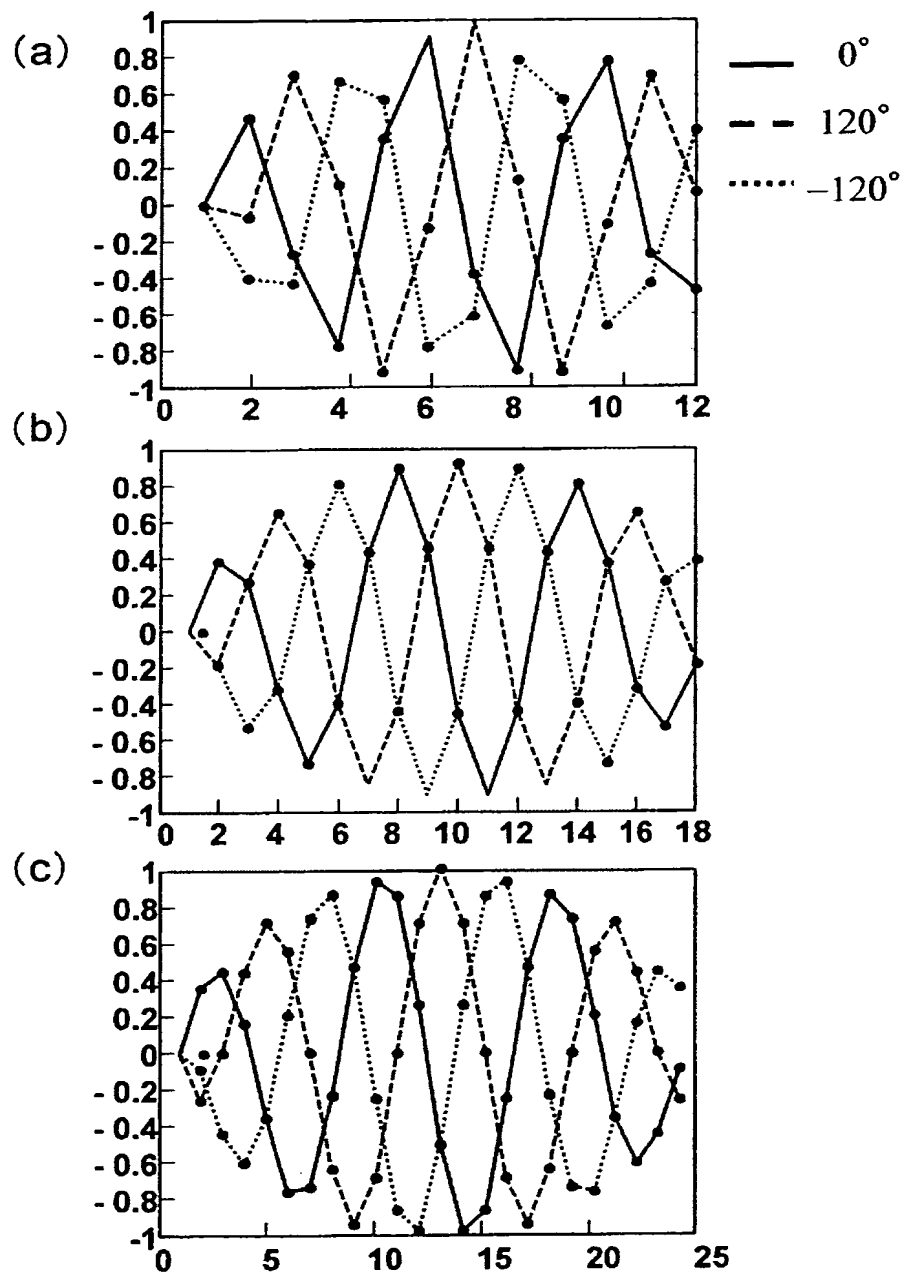
[図17]

図 17



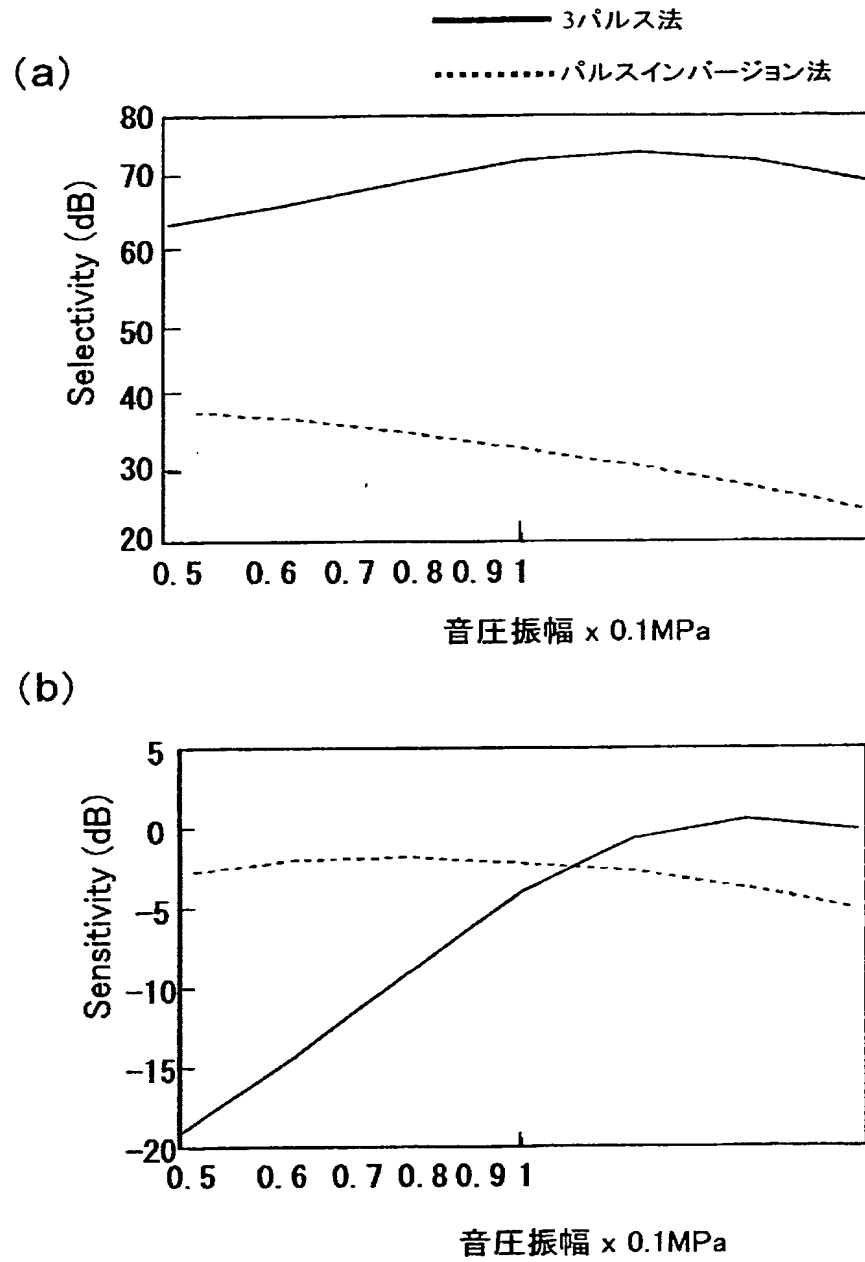
[図18]

図 18



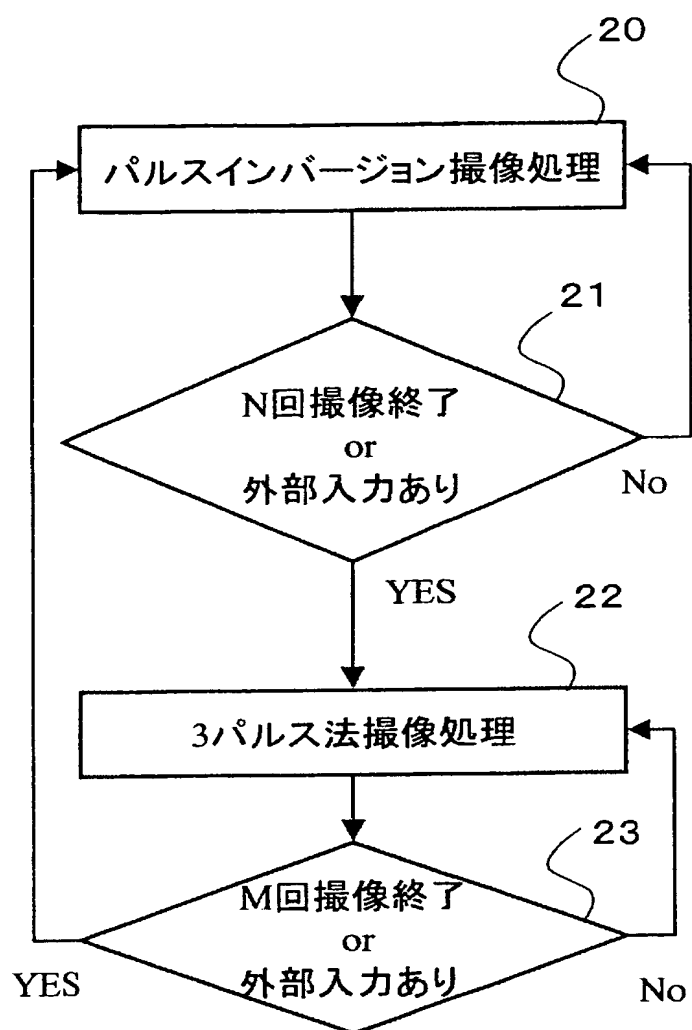
[図19]

図 19



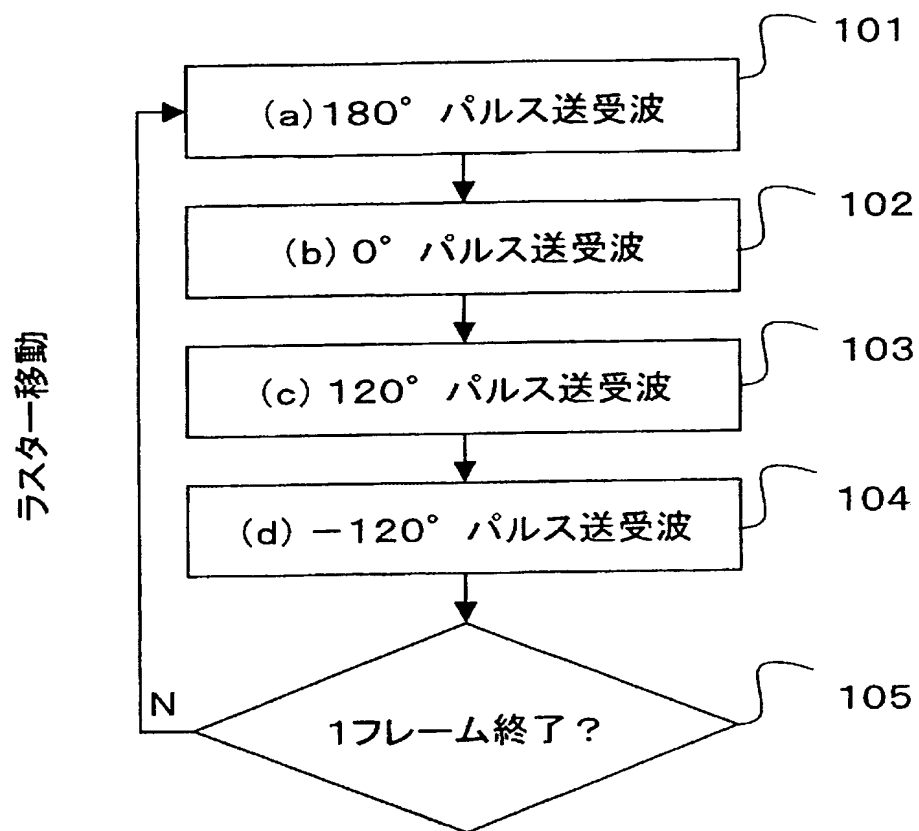
[図20]

図 20



[図21]

図 21



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/000047

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

The matter common to claims 1, 2, claim 3, claims 4-6 is not novel since it is disclosed in the following document:

Shin-ichiro Umemura et al, 2003 IEEE Ultrasonics Symposium Proceedings, October, 2003, pp. 429-432.

There is no special technical feature common to claims 1, 2, claim 3, claims 4-6.

Accordingly, the inventions disclosed in claims 1-6 do not satisfy the requirement of unity of invention.

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項(PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☐ 請求の範囲 _____ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

請求の範囲1, 2と3と4-6に共通する事項は次の文献

Shin-ichiro Umemura et al, 2003 IEEE ULTRASONICS SYMPOSIUM

PROCEEDINGS, 2003.10, pp.429-432

に記載されているように公知であり、請求の範囲1, 2と3と4-6には共通する特別な技術的特徴がない。

したがって、請求の範囲1-6に記載された発明は、発明の単一性の要件をみたしていない。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☒ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/000047

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl.⁷ A61B8/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
Int.Cl.⁷ A61B8/00Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2005
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2005 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2005

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	Shin-ichiro UMEMURA et al., TRIPLET PULSE SEQUENCE FOR SUPERIOR MICROBUBBLE/TISSUE CONTRAST, 2003 IEEE ULTRASONICS SYMPOSIUM PROCEEDINGS, 2003.10, pages 429 to 432	4-6
Y	JP 2001-61841 A (Toshiba Corp.), 13 March, 2001 (13.03.01), Column 6, lines 36 to 45; column 13, lines 2 to 9 (Family: none)	4-6
A	W.Wilkening et al., Phase-Coded Pulse Sequence for Non-Linear Imaging, 2000 IEEE ULTRASONICS SYMPOSIUM, PROCEEDINGS, 2000.10, pages 1559 to 1562	1-6

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
09 March, 2005 (09.03.05)Date of mailing of the international search report
29 March, 2005 (29.03.05)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/000047

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2003-38490 A (Novasonics, Inc.), 12 February, 2003 (12.02.03), Column 6, lines 7 to 12; column 7, lines 29 to 34; column 9, lines 1 to 19 & US 2002/188199 A1 & CN 1389179 A & DE 10224234 A	1-6
A	JP 8-628 A (Hitachi Medical Corp.), 09 January, 1996 (09.01.96), Column 4, lines 5 to 22; Fig. 2 & US 5517996 A	1, 2
A	Shin-ichiro UMEMURA et al., Enhancement of Sonodynamic Tissue Damage Production by Second-Harmonic Superimposition: Theoretical Analysis of Its Mechanism, IEEE TRANSACTIONS ON ULTRASONICS, FERROELECTRICS AND FREQUENCY CONTROL, Vol.43, No.6, 1996.11, pages 1054 to 1062	3